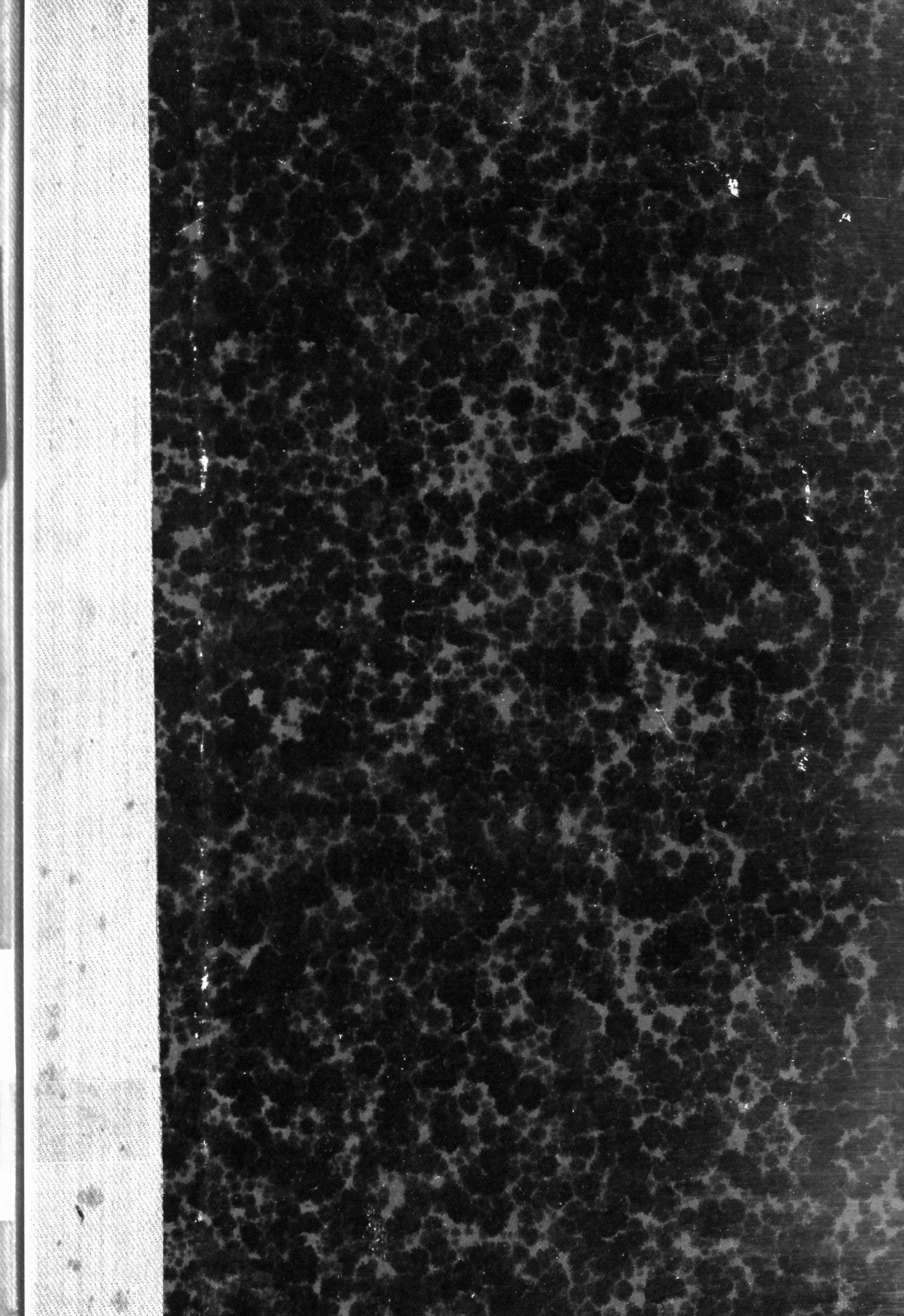


IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. CESARE FRUGONI

Volume XL - Anno 1933

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1933

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XL (1933)

Antoniazzi dott. Egidio, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 345.
Archi dott. Antonio, aiuto vol. nella Clinica medica della R. Università di Siena. Pag. 387.
Barbaro Forleo dott. Giuseppe, aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Pavia. Pag. 247.
Biasiotti dott. Marcello, assistente al VII Padiglione del Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 557.
Bignami prof. Amico †, professore di Patologia generale nella R. Università di Roma. Pagina 841.
Bignami dott. Francesco, primario medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 841.
Bordoli dott. L., Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 507.
Borromeo dott. Giovanni, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 707.
Borruso dott. Gaetano, aiuto medico nell'Ospedale del Littorio in Roma. Pag. 306.
Bufano dott. Michele, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 273.
Costanzi dott. Carlo, aiuto medico nel Sanatorio « Ospizio Umberto I » di Roma. Pag. 861.
Cotti dott. L., Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 196.
Di Fausto dott. Michele, Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. Pag. 677.
Favia dott. Nicola, assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. Pag. 677.
Foltz dott. Pino, vice-direttore dell'Istituto anatomo-patologico Riberi e Baldi dell'Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista di Torino. Pag. 539, 682.
Frola dott. Enrico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 376.
Frugoni prof. Cesare, direttore della Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 1.
Frugoni dott. Piero, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 164.
Galatolo dott. Gerolamo, assistente nella Clinica medica della R. Università di Genova. Pagina 825.
Gavazzeni dott. Mauro, Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 294.
Giannuli dott. Francesco, lib. doc. di Neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 321.
Ginoulhiac dott. Roberto, Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 360.
Jacarelli dott. Enrico, medico primario e direttore del Reparto medico dell'Ospedale Civile di Macerata. Pag. 632.
Levi dott. Michele, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Firenze. Pag. 38.
Liverani dott. Ettore, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 128.
Lodoli dott. A., Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 458.
Lucherini dott. Tommaso, lib. doc. e primario medico nell'Ospedale di S. Spirito in Sassia in Roma. Pag. 53, 596.
Lusena dott. Marcello, lib. doc. e aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagina 805.
Meldolesi dott. Gastone, aiuto e lib. doc. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 738.
Meldolesi dott. Gino, aiuto e lib. doc. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagina 738.
Melli dott. Guido, aiuto e lib. doc. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 69.
Molinari-Tosatti dott. Pietro, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma, Pag. 489.
Nuvoli prof. Umberto, medico primario negli Ospedali Riuniti di Roma; incaricato nell'Istituto di radiologia medica della R. Università di Roma. Pag. 649.
Omodei-Zorini dott. Attilio, lib. doc., vice-direttore della Clinica della Tubercolosi e Malattie Respiratorie della R. Università di Roma. Pag. 790.
Panagia dott. Antonino, assistente vol. nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 213.
Pellegrini dott. Giuseppe, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 418.
Pozzi dott. Arnaldo, assistente eff. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 569.
Sabatini prof. Giuseppe, direttore della Clinica medica della R. Università di Sassari. Pagine 405, 721.
Scotti Douglas dott. Ranunzio, Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 507.
Serra dott. Vittorio, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 458.
Sforza dott. Lodovico, assistente radiol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 569.
Torrioli dott. Mario, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 149.
Tripodi dott. Mario, aiuto nel IV Paglione, Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 141.
Vignolo Palombella dott. Angelo, interno nella Clinica della Tubercolosi e Malattie dell'apparato respiratorio della R. Università di Roma. Pag. 223.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1933 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO „

Volume XL (1933)

MEMORIE ORIGINALI.

RELAZIONI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XL Roma, 1° Gennaio 1933 - XI Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

RELAZIONI

Problemi di ipersensibilità in patologia umana (*)

Prof. Cesare Frugoni, Clinico Medico di Roma.

Sommario. — Evoluzione dei concetti di anafilassi, allergia, idiosincrasia. — Anafilassi generale e locale. — Gli antigeni eterogenetici. — I semiantigeni. — L'anafilassi classica sperimentale e l'A. umana. — Choc da siero. — Malattia da siero. — A. da echinococco (e da elmintiasi). — A. da insulina. — Vaccinazione antirabbica. — L'asma bronchiale. — L'anafilassi alimentare. — L'orticaria (e edema di Quincke). — Favismo. — Ipersensibilità da puntura di insetti, nell'ulcera gastro-duodenale nelle malattie infettive. — L'allergia articolare (e le infezioni focali). — L'eritema nodoso. — Concetto generale e conclusioni.

La possibilità che l'assunzione di dosi anche minime di sostanze per la generalità degli individui perfettamente innocue, possa invece in determinati soggetti provocare incidenti gravi ed anche gravissimi ad insorgenza rapida e violenta era già stata registrata dalla medicina antica. Tale evenienza, che era stata osservata per contatto con le sostanze le più svariate (quali alimenti, droghe, medicinali, ed anche emanazioni vegetali, pollini, ecc.) e catalogata sotto la denominazione generica di idiosincrasia, non suscitò per altro ricerca alcuna, nè supposizione genetica di sorta, o per lo meno nessuna che meriti di venir ricordata.

Sul finire del secolo scorso nel fervore di studi che caratterizza l'epoca sierobatteriologica fu ripetutamente notato, in animali sottoposti a vaccinazioni, in luogo della ricercata immunità, l'intervenire alla reiniezione di fenomeni gravi, talora mortali e comunque anche qualitativamente diversi da quelli che le singole sostanze solitamente suscitavano.

(*) Relazione al Congresso delle Scienze in Roma, ottobre 1932-X.

E qua e là nella letteratura dell'epoca, analoghe osservazioni si trovavano incidentalmente esposte nel corso di iniezioni sperimentali con sieri eterogenei e tossine diverse. E accanto a tali rilievi pertinenti alla patologia sperimentale, simili osservazioni e di vario tipo la patologia umana incominciava pure a registrare a seguito e in corso della allora iniziata pratica sieroterapica nell'uomo. Osservazioni queste per altro rimaste infruttuose e interpretate quelle umane come dovute ad una ammessa tossicità primaria dei sieri e quelle intervenute negli animali da esperimento semplicemente catalogate fra le eventuali spiacevoli evenienze di laboratorio.

Notoriamente è solo nel 1902 ad opera di Richet che il germe della verità contenuto in quelle osservazioni si sviluppava e veniva inquadrato in regole fisse fino a costituire poi in rapido e possente volo e in un vertiginoso moltiplicarsi di studi, l'odierno imponente corpo di dottrina.

Le classiche esperienze di Richet che vide animali anzichè assuefarsi, ipersensibilizzarsi, (anzi *anafilassizzarsi* secondo la terminologia da lui introdotta) di fronte ad un veleno — l'actinocongestina — da lui allora studiato, sono troppo universalmente note perchè debbano esser qui dettagliate.

E di poco più tardi sono le osservazioni di V. Pirquet che tendevano a ricondurre all'anafilassi da poco descritta talune manifestazioni morbose susseguenti all'introduzione di sieri che egli — pediatra — aveva largo campo di studiare per l'uso da poco ma larghissimamente diffusosi della sieroterapia antidifterica.

E anche tali classiche osservazioni pur oggi discusse e non del tutto pacifiche sono talmente note da esimermi da ogni dettaglio. V. Pirquet per altro ebbe una visione d'assieme del problema più vasta di quella di Richet e molto più prossima agli odierni nostri concetti. E in armonia di tale particolare sua concezione ricorse ad una nuova terminologia coniando il termine di *allergia* che doveva stare ad indicare qualunque modificazione in più o in meno (rispettivamente *iperergia*, *ipoergia*, *anergia*) della normale reattività (*normoergia*) di un organismo, di molto quindi ampliando il primitivo concetto di *anafilassi* che Prausnitz definisce una « immunizzazione nociva », venendo così automaticamente ad includervi — benchè non lo specificasse — le antiche osservazioni dell'*idiosincrasia*.

Ma nel corso degli anni e degli studi ulteriori, il significato originario della terminologia di V. Pirquet veniva ripetutamente e in vari modi svisato e modificato sino a divenire il termine di allergia un inutile sinonimo di anafilassi, finchè in epoca relativamente recente e particolarmente ad opera di Doerr si mutava ancora il significato del termine ravvicinandolo assai al suo valore originale.

Comunque con V. Pirquet vediamo sorgere il primo tentativo di classazione dei fenomeni che, genericamente parlando, possiamo dire di ipersensibilità e purtroppo anche iniziarsi quella confusione di terminologia che tanto danno doveva recare a questo settore di studi.

Intanto, malgrado che le osservazioni di V. Pirquet avessero già ben mostrata la proficua possibilità di trasportare alla patologia umana parte almeno di questo gruppo di osservazioni sperimentali, lo studio dell'uomo (che tanto proficuo si dimostrò in seguito in questo campo da farne oggi forse più il dominio del clinico che dello sperimentatore) per molti anni tuttavia non fu proseguito e l'anafilassi sembrò rimanere se non una curiosità, un argomento di biologia pura.

Le prime esperienze di Richet, difficilmente interpretabili in quanto ottenute con una sostanza di per sè dotata di alta tossicità primaria, attraverso le successive indagini di Richet stesso e di tutta una serie di ricercatori, giungevano poi a maggiore chiarezza da quando fu ben stabilito che tali fenomeni anafilattici si possono ugualmente ottenere con materiali praticamente parlando del tutto atossici quali albume d'uovo, ecc. e da quando fu altresì ben stabilito che il fenomeno era identico qualunque fosse la sostanza usata per la sensibilizzazione e variava viceversa alquanto in relazione alle diverse specie animali.

Quando poi Th. Smidt ricorse nelle sue indagini alle cavie — animale di elezione per questo genere di esperienze —, la via allo studio dell'anafilassi fu resa facile e veramente dischiusa, onde si poterono stabilire dosi, limiti di tempo, vie di introduzione, ecc. contando su di una notevole percentuale di reperti positivi. Il « fenomeno di Th. Smidt » ebbe quindi nella storia dell'anafilassi una molto notevole importanza e moltissimo contribuì allo sviluppo di tali studi e ricerche, ma anche in un certo senso, secondo il mio modo di vedere, le intorbidò. Il fenomeno di Th. Smidt infatti divenne un po' alla volta talmente classico che in esso si finì ad identificare tutta l'anafilassi; lo choc mortale per iniezione di siero in cavia preparata non solo divenne in tal modo dell'anafilassi il più tipico esempio, ma finì per riassumere e rappresentare tutta l'anafilassi. Così, ciò che non dava choc nella cavia non era anafilattogeno: ciò che non ricalcava esattamente la sintomatologia della cavia non era anafilassi, all'anafilassi anzi nemmeno imparentato, ecc.; onde si venivano di nuovo ad automaticamente scindere dall'anafilassi tutte le antiche osservazioni raggruppate nell'impreciso e confuso termine di idiosincrasia. Ed essi fenomeni difficilmente riproducibili (allora anzi si diceva non riproducibili) negli animali da esperimento venivano ancora respinti nella oscurità più completa e tornavano ad essere null'altro che dei singolari reperti di curiosità.

Sì che fattasi per così dire chiusa e circoscritta questa fase nello sviluppo del nostro pensiero e delle nostre nozioni, lo studio dell'anafilassi per un po' non potè che progredire nel senso di una più approfondita indagine del meccanismo genetico del fenomeno classico. Di guisa che le ricerche dei primi quindici anni del secolo in corso riuscirono a far conoscere ed a chiarire particolarmente il substrato umorale del fenomeno anafilattico.

Onde si vide che l'animale che aveva ricevuto un'iniezione preparante produceva tutta una serie di anticorpi che andavano progressivamente aumentando per un certo periodo di tempo fino ad un massimo determinato, e si vide che questi anticorpi, responsabili di una serie di reazioni (reazione precipitante, deviazione del complemento, reazione di Abderhalden, agglutinazione, ecc.) erano strettamente specifici all'antigene che li aveva suscitati, mentre i fenomeni che la reazione provocava erano identici, a qualunque anafilattogeno si fosse ricorsi. Si vide ancora che a mezzo del siero dell'animale ipersensibile si poteva passivamente trasmettere ad altro animale identica ipersensibilità, tuttavia oscuro ancora restando il perchè fra trasfusione serica e acquisizione delle capacità reattive dovesse intercorrere un determinato periodo di tempo. Si vide infine che il contatto in vitro del siero dell'animale ipersensibile con l'antigene corrispondente — purchè perdurato per un tempo abbastanza lungo — dava luogo ad un prodotto provocatore di choc alla prima iniezione eseguita in animale nuovo.

E come per logica conseguenza si ammise senz'altro che agli anticorpi spettasse il compito di modificare in così fatta guisa l'antigene da renderlo capace di provocare la nota sintomatologia. E molto si discusse quale degli anticorpi fosse in questo senso efficiente; divergenze queste che solo più tardi dovevano relativamente appianarsi per la dottrina che si andava intanto facendo strada della unicità degli anticorpi, cosicchè le diverse reazioni nostre non sarebbero che tecniche diverse atte a mettere in evidenza or l'una or l'altra qualità di un quid dotato di multiple proprietà. E sorsero così teorie esplicative le più diverse, delle quali due fondamentalmente, seppure in diversa maniera ressero e per lunghi anni si contrastarono e in parte ancora si contendono il primato: la dottrina chimica che ebbe in Friedberger il suo principale sostenitore e che imputava i fenomeni anafilattici ad un veleno formatosi per disintegrazione dell'antigene (un'albumina) ad opera degli anticorpi: la dottrina fisica caldeggiata da Lumière e da Pesci, che viceversa rendeva responsabili le finissime flocculazioni che si producono al contatto dell'antigene con l'anticorpo. E argomenti furono addotti, a favore dell'una o dell'altra tesi, gli uni di puro carattere dottrinario, gli altri invece ricavati dall'azione sperimentale in tal guisa vivacemente suscitata e che portò all'accertamento di nuovi fatti.

Così, sopra tutto per le indagini del nostro Fano si apprendeva che i peptoni erano dotati di una loro tossicità primaria e portavano ad un quadro che si ritenne corrispondente a quello del vero choc anafilattico.

E più tardi talune sostanze si trovavano dotate di analoghe azioni e proprietà e tra esse principalmente la istamina e la colina, onde un po' alla volta costituivasi il gruppo dei veleni anafilo-simili. Veleni tutti che rappresentano dei derivati dalla disintegrazione degli albuminoidi e quindi valido e diretto argomento in appoggio alla dottrina chimica dell'anafilassi. Così come d'altra parte in appoggio alla dottrina fisica sembrava deporre il fatto che l'iniezione endovenosa di sostanze finamente corpuscolate (caolino, sali di bario, talune sospensioni di germi, ecc.) producevano alla lor volta alla prima iniezione fenomeni rilevanti e apparentemente identici agli anafilattici, alla stessa stregua che li produce il prodotto del contatto antigene-anticorpo.

Fenomeni gli uni e gli altri considerati in primo tempo come sovrapponibili al classico fenomeno di Th. Smidt, mentre ulteriori studi di dettaglio mostravano che così non è, sì che oggi più non si ritengono identici, nè confondibili, onde a poco a poco si allargava il campo e si riconoscevano possibili fenomeni simili, ma non identici all'anafilassi vera. Inoltre l'indagine sperimentale condotta a fondo e in ogni direzione non solo stabiliva fatti a convalida dell'una o dell'altra dottrina, ma altresì metteva in luce nuovi fenomeni e cognizioni che male si inquadravano nelle diverse teorie note.

Così si affermava — è vero — che gli anticorpi circolanti erano i responsabili dello choc, ma si incominciava ad osservare che non sempre la massima presenza e concentrazione di anticorpi coincideva con la più facile suscitabilità dello choc; e che taluni animali eccellenti produttori di anticorpi come il coniglio davano lo choc anafilattico assai più raramente di altri, come la cavia, assai più poveri in anticorpi di loro; e che talora anche nella medesima specie animale rispondevano con grave fenomenologia alla iniezione animali poverissimi o privi di anticorpi, mentre altri assai ricchi in essi sopportavano la reiniezione in piena indifferenza. Onde si incominciò a dubi-

tare che gli anticorpi abbiano funzione utile nella produzione dello choc e si arrivò anzi persino ad ammettere (Wels e altri) che un eccesso di anticorpi circolanti inibisca le manifestazioni morbose. Questione che si ricollega a quella della produzione degli anticorpi, nel senso che essi si formerebbero nelle cellule e che solo allorquando queste ne siano saturate il loro eccesso si riverserebbe passando in circolo. In conseguenza di che il vero choc si avrebbe solo allorquando la copula antigene anticorpo avvenga nelle cellule stesse (come da lungo tempo sostiene in Italia Pesci) e si è appunto per questo che gli anticorpi in eccesso circolanti nel sangue bloccherebbero per via e per così dire saturerebbero una notevole quantità di antigene, in tal guisa diminuendo la quantità che può arrivare fino alle cellule e con questo la gravità dei sintomi.

E nei fenomeni di trasporto passivo pertanto sarebbe indispensabile quell'intervallo di tempo che abbiamo veduto appunto perchè corrisponde al tempo necessario affinchè le cellule riescano ad imbibirsi e per così dire ad incorporare gli anticorpi.

E sempre più avvalorandosi il concetto di possibile anafilassi istiogena, locale e tissulare si veniva a doversi di necessità ammettere che in determinate circostanze possano i tessuti essere in istato di ipersensibilità senza che sia possibile dimostrare anticorpi circolanti e allora quindi senza la possibilità di effettuare trasporto passivo. Per il che, in logica conseguenza, si doveva di necessità finire per aggregare in qualche modo all'anafilassi manifestazioni che mancavano di taluni crismi ufficiali una volta ritenuti necessari a tale attributo. E si veniva così di nuovo ed involontariamente a gettare un ponte di passaggio — se anche tale ponte non era stato per allora attraversato — verso quelle altre manifestazioni che, raggruppate sotto il nome di idiosincrasia, erano state relegate in disparte.

Così si era ammessa come dogma l'assoluta specificità dell'antigene; ma qua e là si incominciavano ad osservare reazioni corrispondenti a sostanze prossime, non identiche a quelle impiegate per la preparazione dell'animale e si parlò di reazioni di gruppo. Ed anche si vide che determinate albumine possono suscitare anticorpi e possibilità di choc non solo verso sè stesse, ma anche per albumine assai lontane, per la provenienza da specie assai diverse, e tali reperti non sempre esser reciproci e nel modo più vario ed impensato intrecciarsi e interferire: sono gli antigeni eterogenetici di Forsmann dei quali tanto oscuro è pur oggi il meccanismo di azione. Onde all'anafilassi si avvicinavano fenomeni morbosi insorti alla prima iniezione di un determinato antigene e che si incominciavano a saltuariamente osservare.

E si era ammesso che tutte le albumine e soltanto queste fossero capaci di provocare fenomeni anafilattici. Ma qua e là voci di studiosi informavano che si potevano ottenere identici reperti ricorrendo ad altre sostanze, idrati di carbonio, droghe diverse e particolarmente lipoidi.

Ma i fenomeni non erano costanti: affermati dagli uni, erano da altri negati e si riproducevano così irregolarmente che non si sapeva come cogliere le regole che li governavano, onde si titubava a voler ammettere la realtà di fatti che contrastavano alle dominanti dottrine e urtavano contro le classiche nozioni.

E anni di ricerche occorsero per riuscire a stabilire che queste sostanze da sole sono veramente incapaci di suscitare ipersensibilità, mentre che, unite ad un'albumina, acquistano tale proprietà suscitatrice; e che infine negli or-

ganismi in tal guisa sensibilizzati anche esse sostanze di per sè stesse, isolatamente prese e quindi prive di proteine possono suscitare lo choc.

Esse resultano così antigeni solo per metà e cioè non efficienti da sole a suscitare anafilassi, ma che — una volta questa stabilitasi — la fanno scatenare, d'onde il nome di semi-antigeni o di apteni con cui tale gruppo di sostanze vien caratterizzato. Nel che dobbiamo vedere altro avvicinamento alle sindromi anafilatto-simili suscitate non da proteine.

Ma le nuove correnti per altro non trasportavano tutti. Onde non solo si pretendeva, ma taluno ancora pretende, che anafilassi sia considerata solo quella che risponde ai ricordati requisiti genetici e attributi ufficiali; anche il quadro morboso suscitato quindi dovrebbe necessariamente ricalcare il classico choc mortale della cavia dacchè, secondo tale concetto purista, quanto da esso diversifica non è anafilassi.

Eppure si era già osservato che l'anafilassi è fenomeno di specie, ogni specie presentando un quadro morboso ad essa specifico e entro certi limiti diverso. Eppure già da molti anni Arthus aveva ben stabilito che tutta la reazione poteva limitarsi nel coniglio a uno stato di turgore, ad un edema, ad una circoscritta necrosi puramente localizzata al punto di iniezione e fino dal 1911 io avevo descritte come fenomeno di Arthus particolari tumefazioni, infiltrazioni che possono intervenire ad ogni iniezione del *secondo* periodo di vaccinazione pasteuriana antirabbica e che per il primo identificai come di natura anafilattica.

E pure Fornario, Roeliaix e Courmont ed altri che avevano sperimentato in un periodo in cui poco diffuse erano ancora le nozioni sull'anafilassi, in tentativi di vaccinazione per via enterica avevano veduto insorgere in luogo della ricercata immunità, una vera ipersensibilità, una sicura anafilassi. Ma le manifestazioni non erano le usuali e per così dire ufficiali, dacchè i fatti generali passavano nettamente in secondo piano di fronte ai fenomeni gastroenterici, anzi più spiccatamente enterici quali gravissime coliti, diarree sanguigne ed eosinofile, ecc. E più recentemente Lusena e Rovida osservavano fatti analoghi in tentativi di vaccinazione col paratifo B; sintomatologie queste che così non appartengono nè al classico quadro di Th. Smidt, nè a quello dai singoli virus abitualmente suscitabile.

Sì che riassumendo si può ritenere per dimostrato che l'anafilassi può dare quadri morbosi assai vari e che, così come possono far difetto i fenomeni generali, essa può limitarsi a manifestazioni nettamente localizzate.

In complesso quindi lo stesso avanzare in profondità doveva finire per costringere i ricercatori anche ad avanzare in superficie. Di molte strade infatti — e lo abbiamo or ora veduto — era stato scoperto l'imbocco, e nuove possibilità si erano prospettate e profilate, ma i risultati concreti non erano ancora stati raggiunti, nè conseguito l'accordo.

A valersi di tale possibilità, a portare l'anafilassi fuori dalla rigida fissità nella quale stava cristallizzandosi fu e solo poteva essere la clinica dacchè è solo nell'uomo che è constatabile la maggior parte dei fenomeni di cui sarà menzione.

Come già fu detto furono le manifestazioni morbose successive alla sieroterapia le prime che, in ordine cronologico, erano state ascritte all'anafilassi. Due fondamentalmente sono le sindromi capaci di susseguire alla inocula-

zione di siero. La prima — vero fenomeno di Th. Smidt nell'uomo — consiste in una fortunatamente rara, grave e tumultuosa sintomatologia di choc, talora anche mortale, che subito sussegue alla reiniezione di siero purchè a dovuta distanza dalla prima e che è forse la più tipica evenienza di anafilassi nell'uomo, sull'essenza e natura della quale — *choc da siero* — nessun dubbio sussiste nè è mai stato avanzato (1).

Ma accanto a questa grave evenienza ve n'è in realtà una seconda assai più benigna ma notevolmente frequente. È di osservazione comune infatti — e tanto più quanto maggiore è la dose di siero introdotta — senza che si possa tuttavia parlare di esatta proporzionalità — il veder gradualmente comparire fra la sesta e la quindicesima giornata dall'inizio del trattamento sieroterapico una complessa sintomatologia nella quale dominano eritemi cutanei (specie al punto di inoculazione), orticaria, edemi e altre manifestazioni tegumentarie, tumefazione linfoglandolare, vivi dolori muscolo-articolari, febbre, ipotensione, cefalea, talora disturbi gastrointestinali, ecc. È cioè la ben nota « *malattia da siero* », contrapposta alla forma precedente di vero choc da siero e che — bisogna riconoscerlo — non solo è clinicamente assai lontana da quanto la patologia sperimentale ci dà, ma anche è stata a fondo indagata, discussa e criticata nella sua intima natura, e cioè se anafilattica o no (2). Discussione e riserve che appunto vertono sugli incidenti da prima iniezione di siero in soggetto nuovo e che intervenendo a distanza di almeno 6-8 giorni caratterizzano — come dicemmo — la malattia da siero. Fu però ammesso che il siero, specie se introdotto in notevole quantità, persista nell'organismo una ventina di giorni allo stato di eteroproteina con le sue proprietà di antigene, come ad es. dimostrerebbe l'impiego di siero precipitante anticavallo, messo in contatto col siero dell'individuo iniettato. In altre parole: al momento in cui la sensibilizzazione dell'organismo si costituisce e in cui si formano gli anticorpi, l'antigene sarebbe ancora in una certa quantità presente e l'unica iniezione risulterebbe quindi ad un tempo preparante e scatenante così determinandosi la copula dell'antigene superstite con gli anticorpi di nuova elaborazione e in corso di formazione. Ma a nessuno

(1) « Tali incidenti rappresentano il caso più tipico, si può dire sperimentale, di anafilassi umana. Esso è in questo senso completo in tutti i suoi elementi: iniezione preparante, periodo di riposo (14 giorni almeno), iniezione scatenante. Nel periodo intervallare sono constatabili al completo i classici anticorpi e si ha quindi reazione precipitante, deviazione del complemento, trasporto passivo, reazioni cutanee e mucose, eosinofilia, ecc. Dopo intervenuto lo shock ed in corso di esso, si rilevano le tipiche modificazioni umorali: crisi emoclasica, nei suoi vari noti elementi e che spesso precede ogni manifestazione clinica; caduta del complemento, incoagulabilità del sangue o sua tardiva ed incompleta coagulazione, ecc., ed inoltre l'individuo diviene per un certo tempo anafilatticamente scarico, e quindi incapace di reagire con shock ad una nuova iniezione (deanafilassi). Non si potrebbe quindi avere quadro più tipico e completo, come del resto, era logico si avesse dato il tempo e modo di trattamento e l'uso di un classico anafilattogeno quale è il siero ». Dal capitolo: *Le malattie allergiche* di Frugoni e Melli, nel *Trattato di Medicina interna* di Ceconi (Minerva Medica, 1932).

(2) Non vengono qui considerati gli incidenti locali corrispondenti al fenomeno di Arthus che si possono avere in sede di reiniezione in soggetto sotto azione di una sensibilizzazione recente di 12-40 giorni e dotato di un potere di reazione allergica massima nel quale mancano i fenomeni generali e si hanno invece violente reazioni locali fino allo pseudoflemmone (anche cancrenoso); sindrome questa che essendo al pari dello choc di seconda iniezione va considerata anafilattica e non è da identificarsi alla malattia da siero.

però in casi di malattia da siero è riuscito il trasporto passivo, che è l'esperimento più cruciale e dimostrativo, così come la ricerca dell'antigene (siero) nel sangue del malato all'inizio della malattia da siero risultò negativa, il che non esclude la sua eventuale presenza nei tessuti e rende altresì desiderabile una ricerca non a manifestazioni iniziate ma nel periodo immediatamente precedente. Alle quali obbiezioni Bastai aggiunge che non è conosciuta una forma di anafilassi che si esplichi in tutti i suoi elementi (preparazione e choc) con una sola inoculazione di antigene, nemmeno in animali che come la cavia sono molto più sensibili dell'uomo, e che nell'uomo stesso la sindrome da siero non si verifica con l'inoculazione di altri anafilattogeni, per concludere che non vede come la malattia da siero non possa esser riferita alle proprietà tossiche dei sieri, visto che con questi soli si verifica e non con altre sostanze albuminoidi.

Ma è indubitabile che tra le intossicazioni da siero, quelle da peptone e i fenomeni anafilattici esiste una stretta parentela, così come tra choc da siero e malattia da siero esistono indiscutibili legami e così numerose forme di passaggio da rendere difficile l'ammissione di una genesi radicalmente diversa. Ed è noto altresì che un precedente *lontano* trattamento serico senza apprezzabile residua ipersensibilità e comunque non tale da provocare alla reiniezione fenomeni di choc, è però capace di anticipare le manifestazioni della malattia da siero.

Sì che, concludendo, senza irrigidirsi in questioni pregiudiziali e di definizione, mentre in nessun modo la malattia da siero è da ritenersi assimilabile al tipico choc anafilattico, si deve essere tuttavia assai titubanti nel farne una semplice sindrome tossica e nel volerla staccare dalle manifestazioni allergiche in senso lato.

Per le forme di ipersensibilità all'*echinococco* è così notoriamente ammessa la natura anafilattica che viene considerata come uno dei più tipici esempi di sensibilizzazione proteica che si verifica nell'uomo e negli animali: vi dedicherò quindi poche parole soltanto.

È da ritenersi ormai dimostrato che i principi attivi del liquido idatideo sono sostanze proteiche a composizione molecolare complessa, sì che sono trattenute dal filtro di collodio e che godono di notevole potere antigene. Ad esse sostanze gli animali e l'uomo, spontaneamente e in via sperimentale regolarmente si sensibilizzano e con esse si scatena lo choc.

Solo le modalità della sensibilizzazione non sono del tutto chiare in natura perchè la membrana della cisti essendo impermeabile ai colloidi dovrebbe impedire la diffusione della propria albumina. Ma è evidente che questa, che si può dire condizione fisiologica della patologia, viene a mancare quando fatti infiammatori dei tessuti limitanti o della parete stessa della cisti determinino permeabilizzazione della membrana, così come è possibile si diano cribrazioni p. es. preludenti alla rottura e quindi assorbimento. Considerazioni queste convalidate dal fatto che non proprio tutti ma solo una parte dei portatori di cisti si trovano in istato di anafilassi.

E allora si ha eosinofilia, reazione precipitante — Puntoni —; deviazione del complemento — Ghedini —; reazioni cutanee di alto valore — Casoni — (presenti queste tuttavia talora anche semplicemente in portatori di tenia);

trasporto passivo sia verso il liquido idatideo che verso l'estratto di parete della cisti, ecc.

D'onde l'insorgenza spontanea o provocata della più classica e nota sintomatologia clinica che merita qui solo ricordo e non trattazione, dal tipico choc mortale nell'uomo, giù giù fino ai piccoli segni dell'anafilassi.

Argomento che richiama l'altro, assai meno preciso, di quanto vi sia di anafilattico nella sintomatologia clinica dell'*elmintiasi* specie per quanto riguarda taluni fenomeni o nervosi (fino alle convulsioni, tosse irritativa e spasmi laringei, ecc.), o cutanei (orticaria, prurito, ecc.), o digestivi (diarrea eosinofila, crisi colitiche, ecc.). Del resto a parte le note reazioni di documentazione, non vi è certo difficoltà o contrarietà ad ammettere una sensibilizzazione per via intestinale, se si considera il tipo dei disturbi e che solo una parte e non tutti i portatori di elminti si sensibilizzano e specie i bambini che sono più facilmente soggetti ad enteriti e hanno molto maggiore permeabilità intestinale, d'onde altresì — com'è ben noto — il più facile stabilirsi di anafilassi per via digestiva.

L'ipersensibilità da *insulina* va a sua volta appena ricordata. È infatti pacifico che non l'insulina in sè, ma solo certe insuline (e cioè quando non ostante le numerose manipolazioni e precipitazioni ancora contengano, per quanto degradate, proteine animali dotate di potere antigene) possono dare dopo un certo numero di iniezioni e non bruscamente, ma lentamente la nota sintomatologia, che con maggior frequenza figurerebbe (Storm van Leeuwen) negli asmatici ipersensibili al maiale, che è l'animale che di solito fornisce l'insulina del commercio. Basta in genere cambiare qualità di insulina per vedere i disturbi sparire. E a documentazione della sopra ammessa interpretazione, con l'insulina incriminata è possibile sensibilizzare delle cavie e ottenere benchè attenuato lo choc, così come, ma solo in piccola percentuale anche riuscì il trasporto passivo dall'uomo alla cavia.

Le cuti sono in genere in questi casi positive anche in alte diluizioni con varie insuline-fiale del commercio e negative con insulina cristallizzata e sarebbero positive con polvere di pancreas e non con estratti di altre ghiandole (Joltrain).

Non mi risulta invece che tali indagini siano state compiute nella sindrome — apparentemente almeno — analoga da prolungato trattamento con *fibrolisina* qui essendo assai discutibile se trattisi di vera sensibilizzazione e in caso se al medicamento in sè, o a prodotti di disfacimento del connettivo da attività propria del farmaco.

Al qual proposito va ricordato che la pregiudiziale che non vi può essere autosensibilizzazione ai propri prodotti, non è forse più sostenibile.

Così, a parte le osservazioni di Storm van Leeuwen (confermate da Melli, ecc.) che la maggior parte dei soggetti allergici (e non gli asmatici bronchiali soltanto) sono sensibili e cuti-reattivi all'estratto di forfora umana, sì da farne una specie di reazione dell'allergia in genere, vanno ricordate le recenti indagini di Oriel. Infatti nelle orine di soggetti anafilattici e specie dopo crisi acuta Oriel avrebbe isolata una sostanza — provvisoriamente indicata come sostanza P. — i caratteri della quale sarebbero intermedi fra le proteine e

i polipeptidi e la farebbero appartenere al tipo mal definito de le proteosi. Detta sostanza potrebbe esser presente, ma in assai minori proporzioni, anche nelle orine di soggetti normali, ma mentre la sostanza P proveniente ad es. da un ammalato di asma anafilattico in attività darebbe nel malato stesso cuti-positiva anche ad una diluizione di 1:100.000 e negativa nei normali, la sostanza P. invece proveniente da un soggetto normale non darebbe in nessuno cuti positiva nemmeno a concentrazioni molto minori. E Oriel, ammesso che sia un prodotto di distruzione tissulare e dimostrato che si comporta come un antigene conclude: « Credo quindi di aver riunite prove della più diversa specie perchè in una discussione relativa all'allergia, si debba tener conto della possibilità di una sensibilizzazione a tessuti umani alterati ». Indagini queste però che meritano conferma mentre si può ricordare che ad autosensibilizzazione alle proprie proteine del vitreo e del cristallino ad es. sarebbero da taluno riferite alcune lesioni oculari di consenso controlaterale che entrano nel gruppo delle cosidette oftalmie simpatiche.

Per la vaccinazione *antirabbica* già ho ricordato che fin dal 1911 io descrissi (con Gargàno) manifestazioni locali in sede di iniezione che iniziano specie nel secondo periodo di trattamento e che una volta stabilitesi si ripetono ad ogni iniezione e che assimilai al fenomeno di Arthus, opinione universalmente accettata. Può aggiungersi che la vaccinazione antirabbica anche può dare — ma rarissimamente per lo scarsissimo potere antigene dei vaccini-emulsione — sintomatologie quasi sovrapponibili alla malattia da siero (artralgie, urticaria, ecc.). Ma anche vi sono le paralisi in corso di vaccinazione (fenomeno di Reimlinger), che taluno (Tinti) ritiene allergiche, ma la maggioranza degli AA. tossiche; divergenza che anche si ha per i casi eccezionali di tipico shok insorgente subito dopo l'iniezione e che sarebbe a seconda dei vari AA. di natura tossica (Puntoni) o anafilattica (Cornwall).

Ho fino ad ora parlato di evenienze morbose riferibili ad ipersensibilità suscitata nell'uomo da trattamenti terapeutici o da malattie parassitarie.

È venuto così il momento di ricordare una malattia spontanea dell'uomo che notoriamente appartiene a questo nuovo capitolo della patologia, *l'asma bronchiale*. A chiarimento pregiudiziale io credo utile riportare la definizione data nel capitolo che io e Melli abbiano scritto sulle Malattie allergiche per il Nuovo Trattato di Medicina (Ceconi, edizione *Minerva*, 1932), « L'asma bronchiale è una sindrome caratterizzata da reazioni accessionali insorgenti a un livello qualunque delle vie respiratorie, dal naso ai bronchi, accompagnate frequentemente da particolari modificazioni cito-umorali, insorgenti in individui costituzionalmente predisposti ed è espressione spesso di uno stato di ipersensibilità generale con ipereattività respiratoria di fronte a sostanze eterogenee, ma non raramente anche di anomala risposta a semplici stimoli irritativi ».

Sono pertanto troppo presenti nella mente di tutti le lunghe discussioni e l'ampia documentazione sperimentale portata dai sostenitori e dai contraddittori della dottrina anafilattica, ormai definitivamente affermata, e il largo contributo della mia Scuola perchè un'ampia trattazione debba

qui trovar posto. Già da lungo tempo intanto si era osservato che in taluni ammalati gli accessi asmatici insorgevano di preferenza o esclusivamente in determinati luoghi o stagioni, o in occasione di particolari azioni o contatti. Ma l'asma bronchiale sarebbe stata un puro fenomeno nervoso e « asma nervoso » infatti era chiamata; e la coincidenza talora obbligatoria tra accesso e peculiari condizioni esterne era riferita o a suggestione, o al ricorrere di fatti emotivi o riflessi, sì che si parlava di riflessi asmobulbari, di bulbo asmogeno e così via. Finchè le cognizioni obbiettive a poco a poco acquisite, la più positiva coscienza medica che si andava imponendo, l'osservazione attenta spregiudicata e coordinata dei fatti e infine il controllo sperimentale finirono per così chiaramente dimostrare e spiegare il rapporto fra determinati contatti e l'insorgere di corrispondenti manifestazioni morbose che la realtà finì per imporsi. Si osservavano intanto analogie tra il broncospasmo dell'attacco asmatico nell'uomo e dello choc anafilattico nella cavia e si mettevano in chiara evidenza a mezzo delle prove cutanee alla Walker specifiche ipersensibilità a determinate sostanze riconosciute asmogene, e una volta queste, caso per caso, identificate (con mezzi diretti, col trasporto passivo e con la controprova clinica di provocazione) si videro sparire gli attacchi con il loro allontanamento e si potè sperimentalmente in ogni momento provocarli con la messa in azione del corrispondente allergene e si vide questo dare cutireazioni specifiche e queste servire da spia nel trasporto passivo da uomo a uomo e si stabilì che il siero di sangue dell'individuo sensibilizzato contiene degli anti-allergeni, ecc., onde si ponevano solidamente le pietre basilari del nuovo edificio. Ma di contro alle similitudini erano fatte presenti indiscutibili divergenze e particolarmente che mentre l'ictus anafilattico sperimentale è sindrome prevalentemente generale, l'accesso asmatico è sindrome prevalentemente locale; che il bronco-spasmo comune all'accesso asmatico ed allo choc sperimentale, fa però difetto nella pollinosi che si è oggi d'altra parte concordi nel ritenere una semplice varietà sintomatologica dell'asma — per così dire l'asma del naso —. E si obbiettò che il siero degli asmatici si mostra privo degli anticorpi ritenuti caratteristici dell'anafilassi e che talune forme d'asma appaiono sostenute da ipersensibilità a sostanze non proteiche come le droghe, secondo Bastai neanche essendo di natura proteica i pollini e la parte asmogena di taluni estratti tegumentari (forfora e peli di animali, ecc.).

Devo tuttavia giustificarmi se non tratterò l'argomento a fondo, avendolo fatto recentemente altrove, sì che per brevità e per non ripetermi mi riferisco e rimando alla relazione che io e il mio aiuto prof. Melli abbiamo fatta al Congresso internazionale dell'asma nel giugno corrente anno e pubblicata nel volume « L'Asthme », editore Masson, 1932. Ciò non ostante sarà tuttavia non del tutto inutile dedicare a alcune di queste obbiezioni qualche parola dacchè analoghe o identiche le ritroviamo a proposito di varie altre sindromi ritenute o discusse per anafilattiche, e analoghe e generali devono evidentemente esserne interpretazione ed esplicazione.

È noto intanto che nel 1921 io riuscivo a realizzare trasporto passivo di sensibilità anafilattica dall'uomo asmatico ad uomo sano ed asmatico, in tal guisa raggiungendo perentoria dimostrazione dell'esistenza di anticorpi specifici e della base umorale della malattia. Infatti, prendendo un individuo

sano a cuti comprovatamente negative e iniettandogli endovenosamente siero di asmatici ipersensibili e cutireattivi a sostanze ben determinate, ottenevo dopo un certo lasso di tempo (da 12-24 ore) e per la durata di 1-2 mesi e più, cutireazioni positive intense e specifiche, perfettamente corrispondenti cioè a quelle dell'asmatico datore di sangue. E messo l'individuo iniettato a contatto con la sostanza provocatrice d'asma nell'ammalato di partenza, fu osservata crisi emoclasica, iperemia congiuntivale, lagrimazione, rossore del viso per piccole chiazze orticariche e tosse irritativa, ma non asma. Fu cioè realizzato trasporto passivo di anafilassi, ma non provocazione di accesso asmatico, nemmeno allorquando — nell'intento di mettermi in più favorevoli condizioni, sperimentando sopra soggetto dotato di patologica e vivace iperreattività respiratoria — l'iniezione anzichè ad un soggetto normale fu praticata in un asmatico dimostratosi ipersensibile ad altra sostanza, per es. iniettando siero di asmatico per emanazioni di coniglio ad un asmatico per emanazioni di vaccine. Risultati questi non solo rimarchevoli nel loro lato positivo — largamente confermato e ampliato da Bastai che anche osservò importante infiltrazione cutanea in sede di iniezione, come per fenomeno di Arthus, — ma non meno nella loro parte negativa come più avanti vedremo.

Ma intanto una più larga e più pratica possibilità di dimostrare anticorpi e di realizzare in senso lato trasporto passivo da uomo a uomo, veniva dalle quasi contemporanee e belle ricerche di Prausnitz e Küster con il loro metodo di trasporto passivo locale che, com'è ben noto, consiste nel fatto che se si inietta intradermicamente ad un soggetto normale una goccia di siero preso ad un soggetto ipersensibile, la zona iniettata e questa soltanto diviene transitoriamente e specificamente ipersensibile alla sostanza corrispondente e dà cutireazione positiva alla o alle sostanze alle quali è sensibile e cutireattivo il malato che ha fornito il siero.

Il metodo però secondo ricerche della mia Scuola (Scimone, Melli) non sarebbe applicabile o meglio darebbe resultati negativi in casi di idiosincrasia a droghe.

E in casi presentanti ad un tempo ad es. pollinosi e idiosincrasia a talune droghe, fu notato con il trasporto passivo alla Prausnitz risultato positivo per i pollini e negativo per le droghe e cioè reperto del tutto corrispondente a quanto lo stesso Melli ha notato per i fermenti proteolitici di Abderhalden.

La dimostrazione nel sangue degli asmatici di particolari anticorpi specifici rilèvabili con i metodi generale e locale di trasporto passivo è quindi perentoria e sicura.

Ma non sono i soli, dacchè se è vero che deviazione del complemento, agglutinine e precipitine negli asmatici mancano, Melli per primo ha dimostrato nel siero di questi soggetti dei fermenti proteolitici nel senso di Abderhalden strettamente specifici al quid sensibilizzante e però assenti nella idiosincrasia alle droghe.

Fatta questa eccezione e ricordato che per alcuni pochi — Bastai p. es. — anche la parte asmogena dei pollini e di talune emanazioni animali non è di dimostrata natura proteica, tutte le sostanze provocatrici d'asma sono praticamente parlando di natura proteica e provviste di potere antigene. E se la sindrome clinica (e ritorniamo così al punto di prima) è diversa dalla

sindrome sperimentale, e cioè è di tipo squisitamente o prevalentemente locale, ciò si deve non solo al lungo e talora lunghissimo tempo e particolari modo e vie con cui in natura nell'uomo si costituisce la ipersensibilità, ma particolarmente al fatto da noi recisamente affermato — e molti AA. concordano — che l'asma bronchiale nella maggioranza dei casi non rappresenta una anafilassi generale, ma particolarmente locale, strettamente istiogena propria all'apparato respiratorio e nella quale le condizioni umorali di reattività generale sono del tutto secondarie.

Penso cioè — e il mio aiuto Melli ha largamente dimostrato l'asserto — che l'anafilassi, fenomeno sempre più istiogeno che umorale, sia ancora più tale nel caso dell'asma bronchiale. Nella maggioranza degli asmatici bronchiali cioè sarebbero le cellule dell'apparato respiratorio che esclusivamente o molto prevalentemente divengono ipersensibili e che — contenendo gli anticorpi dell'anafilassi — tipicamente reagiscono al contatto dell'anafilattogeno. Funzione secondaria di esse cellule (e non sempre manifesta) potrebbe essere di deversare in circolo l'eccesso degli anticorpi così formatisi, i quali potrebbero poi essere fissati o eventualmente elaborati in altri gruppi cellulari.

Ed è superfluo avvertire che questo modo di vedere perfettamente si accorda con la concezione di Doerr e cioè che vi sono due stadi nella costituzione di una ipersensibilità, di cui il primo corrisponde alla formazione degli anticorpi per opera delle cellule e il secondo (non necessario) al loro deversarsi in circolo.

Noi crediamo pertanto che tale eventualità di anafilassi locale sia da accettarsi come reale, e la letteratura ce ne offre esempi sperimentali ed umani anche se non esattamente interpretati. Del resto già nel 1912 Silvestri considerava l'asma bronchiale come uno stato di anafilassi locale. E Vernoni in corso di sieroterapia rachidiana ha notato comparsa di particolari accidenti che interpreta come fenomeni anafilattici a localizzazione essenzialmente o prevalentemente nervosa centrale. E senza dubbio appartengono a questa categoria le cosiddette « reazioni solitarie » ad es. una placca di orticaria che sempre viene e solo al mento ad ogni introduzione di albume d'uovo come io ho osservato.

Del resto a suffragio del concetto di elettiva o esclusiva sensibilità istiogena locale stanno da un lato le osservazioni cliniche di reazioni diverse di tipo e sede ai vari antigeni (un caso della nostra casistica ad esempio reagiva ai pollini con oculorinite, alle emanazioni di alcuni animali con asma bronchiale, all'aspirina con fenomeni di collasso e prurito e a numerosi alimenti con eczema e orticaria) e dall'altro talune osservazioni clinico-sperimentali che mostrano la sensibilità istiogena localizzata ad un determinato gruppo di cellule. Così per es. Naegeli, De Quervain, Stalder, Urbach, ecc., in casi di ipersensibilità ai medicamenti, (antipirina, fenolftaleina) che si rivelavano con manifestazioni eritematose nettamente circoscritte sempre alle stesse zone della superficie cutanea, hanno dimostrato che col trapianto autoplastico di un piccolo lembo di cute tolto da una di queste zone, su di un tratto di cute che mai era stata sede di manifestazioni di ipersensibilità, permane nel lembo trapiantato la capacità di reagire in seguito all'ingestione dell'allergene specifico. E notarono inoltre che tale capacità rimaneva esattamente circo-

scritta al lembo trapiantato e non sconfinava alla cute circostante (almeno fino a 10 giorni dopo il suo attecchimento) e che un lembo di cute escisso da una zona che non reagiva e trapiantato al posto di quella suddetta, non dimostrava, dopo il suo attecchimento, nessuna reazione pur essendo circondata da cute che reagiva all'ingestione dell'allergene.

Con questi concetti perfettamente inquadrano talune mirabili ricerche di Sereni il quale partendo dal concetto della formazione degli anticorpi ad opera degli organi ematopoietici, potè constatare che cellule coltivate in vitro e provenienti dagli organi ematopoietici di un pollo sensibilizzato al siero di cavallo conservano fino al terzo trapianto la capacità di reagire con choc (segnalato dalla morte e disfacimento delle cellule) a dosi minime di siero di cavallo.

Queste ed altre esperienze portano il Sereni ad una originale concezione dell'anafilassi assai prossima a quella esposta.

Ritenendo che la formazione degli anticorpi spetta ai tessuti egli limita tale attività agli organi ematopoietici. Gli anticorpi in eccesso penetrerebbero in circolo e solo secondariamente sarebbero assorbiti dagli altri tessuti, a tal punto che questi potrebbero sottrarre dal circolo anche completamente gli anticorpi stessi. Onde risulterebbe — in accordo con le vedute da me prima esposte — la possibilità di una sensibilizzazione esclusivamente tissulare, attiva per taluni tessuti è in certo senso passiva per altri. A proposito di che l'A. acutamente osserva che la cavia sensibilizzata resta tale per lunghissimo tempo forse indefinitamente, mentre al massimo dopo dieci giorni non sono più riscontrabili anticorpi circolanti. « Nulla si oppone ad ammettere che quello che nella cavia si verifica solo in un determinato periodo (stato anafilattico senza anticorpi circolanti) possa in altri animali verificarsi sempre. Nulla ci costringe ad ammettere che gli anticorpi presenti nelle cellule debbano necessariamente circolare. La mancata constatazione della comparsa di anticorpi nel sangue di un animale non può in nessun modo autorizzarci a concludere che quell'animale non è capace di produrre anticorpi (Sereni) ».

E tornando all'asma come manifestazione di anafilassi locale istiogena ancora va messo in rilievo che perfettamente analoghi sono gli accessi d'asma provocati come unica manifestazione morbosa dal corrispondente anafilattogeno, qualunque sia la via di introduzione, onde è evidente che solo determinati gruppi di cellule sono in istato di ipersensibilità e che solo essi quindi hanno la capacità di reagire. Ma quanto al perchè e al come si giunga a questa ipersensibilità localizzata così ammessa, è evidente che molteplici ne sono cause e meccanismo. E anzitutto lo scarso potere antigene della maggior parte delle sostanze asmogene e le quantità minime che di esse nell'unità di tempo, in natura, penetrano nell'organismo, e quindi il talora lunghissimo periodo di preparazione. Al che va aggiunto un altro elemento quanto mai importante costituito dalla tutta particolare via di penetrazione dell'allergene e che nella gran maggioranza dei casi sembra essere la via respiratoria. In questi casi — che sono indubbiamente i più frequenti — la genesi dell'ipersensibilità locale respiratoria è quindi a parer nostro (Melli e Frugoni) chiara, ed evidentemente molto più difficile invece rimane a spiegarsi come questo avvenga allorchè l'allergene non penetra per le vie respiratorie, nè in funzione sensibilizzante, nè in funzione scatenatrice di choc. Ma a rendere que-

sto punto evidente servono le ricerche di Melli che completano la teoria dell'importanza delle alterazioni locali, delle spine irritative locali, sostenuta da Besançon e Jong.

Noi dobbiamo all'osservazione di numerosi AA. (fra gli italiani possiamo ricordare Sabbatani, Spagnol, Salvioli, Oselladore, Klauser, Antonibon, ecc.) la constatazione che una serie di stimoli locali chimici, fisici, meccanici ecc. servono ad attirare e fissare nella corrispondente zona colloidi e sospensioni introdotte in circolo, purchè dotate di segno elettrico negativo. E Melli, riprendendo queste ricerche ha veduto che esse sono perfettamente applicabili alle proteine che, essendo dei colloidi anfoliti, — in mezzo leggermente alcalino come il sangue — sono dotate di carica elettrica negativa: di guisa che, se si applica per qualche secondo etere o cloroformio o xilolo o altre sostanze sulla pelle di un animale si riesce ad attirare e fissare nella zona cutanea così trattata la maggior parte di un siero eterogeneo contemporaneamente introdotto per via endovenosa.

Onde gli è stato possibile non solo di limitare alla zona trattata le manifestazioni di uno stato anafilattico generale, ma altresì di provocare uno stato di ipersensibilità strettamente localizzata. In altri termini se ad un coniglio così preparato si inietta l'antigene che servì a la preparazione, si osservano reazioni esclusivamente limitate alla zona determinata e precedentemente irritata, così riproducendo il tipo delle reazioni solitarie e a distanza or ora ricordate.

Seguendo tecnica analoga e agendo sull'apparato respiratorio, Melli successivamente anche riuscì a determinare in animali da esperimento fenomeni aventi rassomiglianza con l'asma: concezioni e fatti questi che possono benissimo esser trasportati e riferiti alla patologia umana spontanea.

Crediamo così legittimo ammettere che varie condizioni morbose e stati infiammatori (bronchiti ricorrenti, grippe di tipo respiratorio, inalazioni di gas tossici, ecc.) o alterazioni metaboliche ecc. possano qua e là localizzare uno stato di ipersensibilità accompagnato dai corrispondenti fenomeni morbosi, spiegando così perchè una identica ipersensibilità determini in un malato un accesso asmatico, in un altro disturbi intestinali, in un altro orticaria e così via.

Certo è pertanto che accettando questi dati di fatto e queste concezioni, quasi tutto può nell'asma bronchiale esser bene spiegato. Così, nelle citate mie ricerche di trasporto passivo *generale*, fu sì possibile di attribuire una certa ipersensibilità a tutto l'organismo (d'onde le cuti corrispondenti positive), ma non di rendere questa ipersensibilità prevalente nè, ad ogni modo, sufficientemente intensa a livello dell'apparato respiratorio. Onde non fu realizzata riproduzione dell'asma perchè la sensibilità passivamente trasportata era troppo debole e generale, senza speciale ipercarica all'apparato respiratorio.

D'altra parte, come già abbiamo ricordato, secondo recenti dottrine (Wels) gli anticorpi anafilattici circolanti nel sangue non esercitano una funzione per così dire utile nell'esplosione dello choc. Questo, secondo ogni probabilità avrebbe luogo (o per lo meno sarebbe particolarmente violento) quando il contatto fra antigene e anticorpo si produce nelle cellule direttamente, sì che, se gli anticorpi sono presenti nel circolo in notevole abbondanza, essi potrebbero, legandosi a tutto l'antigene o bloccandolo in gran-

dissima parte, altrettanto in gran parte neutralizzarlo, di guisa che lo choc sarebbe o mancante o leggero.

E, per ritornare infine a quegli asmatici nei quali si era sperimentalmente trasfuso il sangue di un asmatico pure ipersensibile ma a causa diversa, noi pensiamo che in essi si siano stabilite due sindromi differenti, aventi rispettivamente a base due ipersensibilità completamente diverse: l'una spontanea, attiva e particolarmente *localizzata* all'apparato respiratorio, e capace di provocare gli attacchi asmatici, l'altra sperimentale, passiva e generalizzata, capace di dare ovunque cutireazioni e forse uno choc più o meno manifesto di fronte al corrispondente allergene ma non asma, mancando il necessario sovraccarico di anticorpi a livello dell'apparato respiratorio.

L'asma bronchiale, così, è per noi più una sindrome che una vera malattia, che può essere suscitata con meccanismi molteplici, alcuni dei quali (si deve convenirne) non sembrano rapportabili all'ipersensibilità e dei quali per ora l'intima natura ci sfugge. Ma fra gli altri meccanismi, grazie agli studi sui quali forse mi sono troppo indugiato, noi dobbiamo mettere l'ipersensibilità: ipersensibilità talora anche non proteica (idiosincrasia), ma nella maggior parte dei casi proteica e che non esito ad identificare con l'anafilassi vera. Essa infatti non già ne differisce per l'intima natura, ma per il fatto di essere particolarmente localizzata, anzi che generale, e di essersi stabilita con speciali modalità di via, tempo e modo che le sono del tutto particolari e per di più su individui carichi e tarati di tutto il loro passato, condizioni queste assolutamente diverse da quelle dell'anafilassi sperimentale su animale nuovo.

E sorvolo su tutti i moderni e importanti contributi clinici in argomento (molti dei quali si devono alla mia scuola), e sull'importanza del sistema e del fattore nervoso e specie dei ben noti squilibri neurovegetativi, non che sul fattore costituzionale (instabilità colloidale compresa) indubbiamente preminente e forse dominante se di fronte agli imponderabili della natura taluni determinati individui soltanto e non tutti cadono in istato di ipersensibilità. Di tali questioni ho a lungo altrove trattato onde rimando alla già citata e recentissima mia relazione.

*
* *

Non essendo pertanto negli scopi e nei limiti di una relazione di trattare e nemmeno toccare tutti i principali argomenti di questo interessante ma vastissimo capitolo di patologia, per quelli per i quali comune è l'accordo completamente sorvolerò, limitandomi invece ad accennare ai quesiti più controversi, per così dire ai punti nevralgici dell'argomento.

Solo un semplice cenno merita l'*anafilassi alimentare*, intesa come « quella forma di anafilassi in cui l'antigene penetra per la via del canale digerente o come agente di sensibilizzazione o come determinante dello choc o nell'una o nell'altra funzione assieme, e in cui i fenomeni morbosi si estrinsecano in modo esclusivo o prevalente a carico dell'apparato digerente » con la quale definizione (Frugoni, Melli) veniamo ad escludere quei casi nei quali ad una sensibilizzazione alimentare succedano alterazioni di altri organi o sistemi, quali asma, orticaria, ecc.

A rendere possibile l'anafilassi alimentare contribuiscono principalmente due elementi: abnorme permeabilità o soluzioni di continuo del tubo digerente (il che è più particolarmente frequente in bambini e attraverso enteriti) (1) d'onde facile ingresso dell'anafilattogeno, e scarsa efficienza dei poteri digestivi per la quale una determinata sostanza alimentare penetra nell'organismo prima delle necessarie alterazioni e disintegrazioni, prima quindi di aver perduta la propria funzione antigene. Comunque per poter parlare di anafilassi alimentare bisogna che i fenomeni morbosi insorgano solamente in soggetti ipersensibili e soltanto a contatto dell'antigene specifico e siano qualitativamente diversi dagli effetti che la medesima sostanza produce nell'uomo sano. Varie e sopra tutte tre sono le modalità di produzione dei fenomeni morbosi nel senso o che in un individuo in istato di anafilassi generale l'antigene introdotto per via gastrica prima ancora che disturbi generali e a distanza provoca fenomeni locali « di contatto » (infiammazione, edema e reazioni orticarioidi della mucosa gastro-intestinale, d'onde dolori, vomiti, diarrea); o che l'antigene agisca in individui in istato di anafilassi esclusivamente locale e cioè solo per esempio intestinale si che si verifichino fenomeni enterici soltanto, o che vi siano manifestazioni gastroenteriche inscritte in un contemporaneo quadro di disturbi generali.

Ma accanto alla patologica iperpermeabilità intestinale anche va considerata l'efficienza funzionale del fegato che, interposto tra l'apparato enterico e il grande circolo, avrebbe la funzione di arrestare e ulteriormente elaborare i prodotti di incompleta disintegrazione proteica che dovrebbero essere impediti di arrivare al circolo generale (funzione proteopessica di Widal). L'insufficienza epatica però e specie se concomitante a mala funzione intestinale permetterebbe così l'ingresso in circolo di albuminoidi incompletamente disgregati con conseguente possibilità di sensibilizzazione e quindi di choc anafilattici o peptonici. L'insufficienza epatica associata allo stato allergico sarebbe secondo Barber e Oriel altresì desumibile dall'aumento degli aminoacidi del sangue per es. negli attacchi acuti di orticaria. Normalmente gli aminoacidi che assorbiti dagli intestini arrivano al fegato vi sono deaminati, d'onde il danno in questo senso di lesioni epatiche che riducano nel fegato la detta proprietà.

Ciò nonostante l'identificazione a scopo diagnostico e terapeutico dell'allergene riesce meno difficile attraverso le cosidette prove alimentari che non con le cutireazioni che in questo campo purtroppo sono abitualmente negative, il che indirettamente conferma che ben raramente una sostanza alimentare è come tale, e cioè così com'è introdotta provocatrice di anafilassi alimentare, mentre l'allergene è in genere rappresentato da uno dei sottoprodotti di scissione e di degradazione, che nelle nostre raccolte non

(1) Rondoni ricorda però che dalle ricerche sperimentali di Ascoli, Belfanti, Viganò parrebbe accertata col metodo biologico della precipitazione specifica la possibilità della penetrazione nel sangue di albumine o loro derivati a funzione precipitogena attraverso al canale alimentare e Micheli nell'uomo avrebbe dimostrato tale passaggio riuscendo a sensibilizzare cavie cui iniettava siero di individui sani o con disturbi gastrointestinali ai quali somministrava per bocca da 70-120 cmc. di siero eterologo al dì. Nel sangue di questi soggetti cioè una certa quantità di esse proteine eterologhe somministrate per os passava nel sangue intatta o tanto poco denaturata da conservare proprietà anafilattogena

possediamo, restando però a fasi non troppo avanzate del processo dacchè, quando per vera depolimerizzazione e denaturazione si orginano dalla primitiva grossa e complicata molecola proteica prodotti semplici solubili diffusibili, non più colloidi ma cristalloidi, questi sono sprovvisti di ogni potere antigene. Le ricerche di Wells però sulla scomparsa progressiva del potere anafilattogeno per opera della digestione triptica dimostrano che la proprietà sensibilizzante resiste di gran lunga di più della scatenante. Grande importanza poi ha lo stato di conservazione degli alimenti che sicuramente influenza la proprietà allergene.

Non mancano invece altre controprove; così nell'anafilassi infantile da latte (dovuta in diverse proporzioni alla cascina o alla lattalbumina o al caseinogeno) si ha presenza nel siero di precipitine e possibilità di trasporto passivo negli animali e nell'uomo.

E può qui ricordarsi una speciale indagine che Serio, allievo di M. Ascoli, propone in casi di alterazioni motorie digestive di sospetta origine anafilattica e che deriva dall'avere egli in questi casi osservato allo schermo una notevole ipertonia con peristalsi a palle dello stomaco e pilorospasmo somministrando incorporati al bario gli alimenti cui il malato è stato riconosciuto ipersensibile e cutireattivo e non quando si danno alimenti nel singolo caso indifferenti.

Che poi all'anafilassi alimentare appartengano in sottogruppo l'*emicrania*, il *vomito ciclico* e la *diarrea muco-membranosa* è stato discusso e da taluno affermato, ma più in base a criteri di analogia e a cliniche considerazioni, che non per diretta scientifica dimostrazione: sono quindi da considerarsi problemi allo studio e che ancora attendono documentazione e prove.

Per l'*emicrania* pertanto io rimando alla trattazione che dell'argomento ha fatto il mio aiuto Scimone sopratutto occupandosi dei rapporti emicrania e calcio, mentre voglio ricordare accanto alla diarrea mucomembranosa, le accessionali diarree eosinofile e coliti eosinofile i rapporti delle quali forme con l'anafilassi sembrano più particolarmente stretti.

Per la *pellagra* invece indipendentemente dalla eziopatogenesi ora ammessa, nemmeno oggi può escludersi che una condizione di ipersensibilità contribuisca a delineare il quadro morboso.

È noto, specie per ricerche di AA. italiani, che i pellagrosi, con maggior frequenza dei soggetti sani possono presentare non solo reazioni cutanee verso estratti di mais ma anche reazioni generali (spesso febbrili) ad iniezioni dello stesso estratto e che nel loro siero si trovano fermenti protettivi di Abderhalden, ipersensibilità questa che si stabilirebbe non verso qulsiasi mais, ma solo verso qualità di esso alterate o parassitate sì che è a presumersi trattarsi più che di disturbo da monofagismo nel senso di Volpino, di ipersensibilità a parassiti. E ciò richiama le belle ricerche del mio allievo Ancona il quale ha dimostrato che talune forme di asma bronchiale da farine non sono di origine vegetale ma parassitaria (e nel caso speciale dovute a grano parassitato da la Tinea granelli a sua volta parassitata dal *pediculoides ventricosus* che nei casi studiati rappresentava allergene). Comunque può ritenersi che con notevole frequenza i pellagrosi si trovano in istato di allergia verso il mais o parassiti

del mais; ma nel loro siero non si sono potute dimostrare alterazioni umorali e presenza di ben definiti anticorpi sì che, il problema se tale peculiare stato abbia valore e quale nel determinare il quadro morboso della pellagra è ancora ben lungi dall'esser stabilito.

L'*orticaria* invece è la più costante e caratteristica manifestazione dell'anafilassi e dell'allergia in genere; figura così nello choc e nelle malattie da siero, nelle forme da echinococco, da insulina ,da insetti, nell'idiosincrasia e nell'anafilassi alimentare, ecc.; e infine niente altro che manifestazioni orticarioidi isolate noi otteniamo e provochiamo mediante le cuti e intradermoreazioni. Resta però a vedersi se tutte le orticarie sono allergiche o no, essendone tuttavia indubbia per talune forme la dimostrazione mediante il trasporto passivo locale alla Praussnitz. Ma accanto a queste tipiche forme che esprimere ad es. anafilassi alimentare monosintomatica o idiosincrasia a medicinali, o che intervengono per punture di insetti, ecc., quali espressioni allergiche, altri e numerosi casi vi sono nei quali ogni ricerca intesa a riconoscere condizioni di ipersensibilità rimane infruttuosa. D'altra parte nelle interpretazioni delle orticarie da agenti fisici (caldo, freddo) radiazioni solari, ecc. e da fatica, ecc. oggi si prospettano nuove interessanti vedute.

Si parla di allergia fisica quando manifestazioni allergiche (quali coriza, orticaria, ecc.) sono unicamente e specificamente provocate da un agente fisico come il caldo o il freddo, o la luce o l'irritazione meccanica che agiscano attraverso la pelle o le mucose.

Vi sono reazioni immediate e ritardate, reazioni limitate all'area direttamente esposta all'agente (reazione di contatto) e altre verificantesi a distanza.

Le multiple ipersensibilità sono in questo campo eccezionali poichè un paziente ipersensibile ad un agente fisico raramente reagisce anche ad un altro. D'altra parte benchè le reazioni seguano all'applicazione di agenti fisici è probabile che ogni reazione abbia qualche specifica base chimica. Si parla così di albumine eterogeneizzate dagli agenti fisici stessi: d'altra parte si sa che i pazienti possono essere sensibilizzati alla luce con iniezioni endovenose di ematoporfirina e che effetti identici a quelli dell'allergia al freddo possono prodursi con iniezioni sottocutanee di istamina e che talora (Bray) si è ottenuta la desensibilizzazione dal freddo con una serie di iniezioni di istamina. E si sa da Lewis che in certi casi di allergia fisica manifestantisi con formazione di pomfi può esser isolata dalla pelle una sostanza ad azione istaminica ed egli ritiene che la liberazione di essa sostanza possa aver relazione con la formazione del pomfo. Secondo Bray sarebbe anzi nello spostamento della temperatura limite per la liberazione di dette sostanze ad azione istaminica che consisterebbe l'anomalia di reazione che porta all'allergia fisica e all'orticaria da agenti fisici.

Che d'altra parte si formino sostanze che entrano negli umori e agiscono a distanza lo indicano due fatti, l'uno che in qualche caso sarebbe stato possibile un trasporto passivo alla Praussintz, l'altro che in qualche caso ad es. di grave ipersensibilità al freddo con intensa irritazione e orticaria della parte esposta (un braccio ad es.) ma anche con evidenti fenomeni a di-

stanza (irritazione degli occhi, idrorrea nasale ecc.), questi ultimi mancano finchè si tiene applicato un braccio ben stretto alla radice dell'arto.

Comunque a parte le manifestazioni orticariche, dall'osservazione broncoscopica confermate, sulle mucose dei bronchi e del naso in accesso di asma bronchiale o per pollinosi (argomento che io ho largamente ripreso e trattato l. c.) anche si parla di orticaria interna ad esempio delle vie digestive (vomiti, dolori, diarrea eonsinofila, ecc.) o di orticaria meningea, ecc., ma senza precise documentazioni.

Più che una malattia pertanto l'orticaria può ritenersi una manifestazione morbosa suscitabile da cause diverse talora sicuramente anafilattiche o allergiche, talora forse fisiche, ma spesso del tutto ignote. Del resto e probabilmente per la stessa ragione da noi avanzata per la rarità delle cutireazioni nell'anafilassi alimentare, le cutireazioni riescono in questo campo positive in una molto bassa percentuale, e sono quindi di ben scarsa utilità. E di quasi nessun vantaggio poi, a mia esperienza almeno, sono nell'*edema di Quincke* quando questo non già sia occasionalmente legato all'orticaria come manifestazione episodica ed isolata, ma quando appare come malattia a sè, a carattere decisamente cronico e famigliare e talora persino — attraverso edema acuto della glottide — mortale. In questi casi l'identificare la causa ipersensibilizzante o anche logicamente il poterne supporre una è così estremamente raro che a me per es. non è mai intervenuto pur in una casistica indubbiamente larga e accuratissimamente analizzata.

Del resto può dirsi dell'edema di Quinque come dell'orticaria, essere più una sindrome che una malattia con tutti gli intrecci e gradi di passaggio con l'orticaria (ne diversifica come è noto la sede in maggior profondità) con la quale ha, specie per le forme a contemporanea estrinsecazione identità di meccanismo di produzione (alterata permeabilità capillare, ecc.).

Ferve il lavoro ma perdura grande incertezza nel campo delle *dermatosi.* La clinica del resto già da lungo tempo e per sicura osservazione aveva sanzionati i reciproci rapporti, il frequente intreccio e l'analogo significato di alcune dermatosi e di talune malattie da ipersensibilità, a proposito di che basti ricordare l'innegabile frequenza (coincidenza o susseguenza) exema-asma bronchiale. Ma altro è la illuminata intuizione clinica e la innegabilmente significativa legge di coincidenza, altro è la rigorosa scientifica documentazione.

Rost dal gruppo degli eczemi veri e dalle dermatiti exematiformi — nelle quali l'allergene penetrerebbe per la cute e darebbe una ipersensibilità primitivamente epiteliale — distingue e separa il cosiddetto exematoide essudativo (indicato anche come asma-eczema) rispettivamente precoce e tardivo nel quale la sensibilizzazione avverrebbe per via respiratoria o intestinale con primitiva ipersensibilità vascolare.

I malati di questo gruppo poi (Rost e Marchionini) al pari degli asmatici bronchiali presenterebbero diminuita la capacità di fissazione del sangue verso l'acido salicilico (Storm Van Leeuwen), darebbero positiva la cutireazione dell'allergia alla forfora umana, migliorerebbero nelle camere antiallergiche e presenterebbero frequenza di cutireazione positiva ai comuni allergeni. Ma il tipo di ipersensibilità offerto dagli eczematosi non è ancora

ben stabilito anche per la rarità del trasporto passivo alla Praussnitz, sì che è tendenza generale di classificare tali forme nel quadro generale e più vasto dell'allergia più che di riconoscervi tutti i caratteri della vera ipersensibilità anafilattica. Lo stesso allergene pertanto darebbe manifestazioni cutanee diverse a seconda del tessuto che si è corrispondentemente sensibilizzato, onde secondo Bloch si avrebbe orticaria o tossicodermite quando gli anticorpi risiedono nell'apparato vasculo-connettivale mentre si avrebbe eczema quando si fissano all'epidermide.

Serazy e Mauriac poi distinguono tre sezioni cutanee differenti: un primo tipo — di cui è caratteristica la papula edematosa orticarica — nel quale si ha intolleranza umorale nel senso più largo della parola con anticorpi circolanti nel sangue (prova di Praussnitz positiva) e che sarebbe di natura anafilattica: un secondo tipo caratterizzato dalla papula infiammatoria con intolleranza tissulare e più propriamente dermica (dimostrata dalle esperienze di trapianto di Bloch e di Naegeli e Quervain altrove citate) e che rientrerebbe nell'ambito dell'allergia; e un terzo tipo cui corrispondono lesioni eritemato-vescicolose o eritematosquamose, di natura pure allergica per intolleranza ancora tissulare ma puramente epidermica. E ancora van ricordati i contributi delle sucole americane a quel gruppo di forme che indicate come neurodermatite generalizzata (Brocq) corrispondono all'examatoide essudativo di Rost già ricordato e che Lulberger e Spain di New-Jork considerano come malattia *atopica* (1) del più classico tipo, spesso con altissimo grado di ipersensibilità polivalente, con quadro completamente diverso dall'eczema per contatto.

Martinotti poi distingue un gruppo di manifestazioni che designa col nome di allergidi eczematiche o più brevemente (in analogia alle tuberculidi, tricofitidi) di eczematidi, per i quali mentre è facile provare l'esistenza dell'allergia eczematica, difficile è documentare la natura allergica dell'esantema. Sud-indice è l'influsso che i germi che si riscontrano sulla cute e le loro tossine possono esercitare sullo stato allergico: è possibile che si verifichino le due possibilità, che cioè in alcuni casi si abbia a che fare con allergidi eczematiche o eczematidi, e in altri con allergidi microbiche o microbidi da focolai piodermitici, o di forme combinate.

Insoluto per ora è il quesito se in tutti questi presunti esantemi allergici eczematici si abbia sempre o no l'intervento di infezioni microbiche secondarie o delle loro tossine e quindi se o meno si debba sempre parlare di microbidi (Martinotti).

Benchè quindi si sia sempre in un campo molto controverso e pieno di incertezze, tuttavia è evidente che anche lo studio di molte dermatosi va chiarificandosi da quando il concetto della loro possibile natura allergica si è costituito a linea direttiva di indagine.

Posizione incerta nei rapporti con l'anafilassi ha il *favismo* che com'è noto, è una malattia (specie, ma non esclusivamente della Sardegna) prodotta in soggetti predisposti da sostanze provenienti dalle fave o dai loro fiori, che

(1) Atopia nella terminologia di Coca rappresenta una delle evenienze della allergia ed in essa Coca riunisce l'anafilassi umana, l'asma bronchiale, ecc.

penetrano nell'organismo per ingestione o per inalazione e che porta ad una anemia acuta febbrile con itterizia (pleiocromica da iperemolisi) e emoglobinuria e che persino può rapidamente uccidere il malato.

La malattia è strettamente condizionata al rapporto con le fave, fiore o frutto e spetta al mio allievo Lusena e a Pesci il merito di avere per i primi (1922) sostenuta la natura allergica della malattia.

Dal complesso di una serie di ricerche di AA. italiani (Pesci, Lotti, Mannai, Maciotta, Preti, ecc.) risulta che i colpiti da favismo sono degli ipersensibili alle fave e a qualsiasi fava dovunque coltivate e più particolarmente ai fiori e frutti; e che il principio attivo ignoto è probabilmente volatile e perchè basta talora a questi pazienti di attraversare un campo di fave per essere colpiti dai noti disturbi, e perchè le fave secche sono assai meno nocive delle fresche. Però la questione del posto da assegnare al favismo nel grande gruppo dell'allergia intesa in senso largo, lascia molto perplessi: vero è che Pesci e Mannai tendono ad identificarla con l'anafilassi « sensu strictiori » in base alla possibile sensibilizzazione di animali e susseguente scatenamento di un quadro analogo al favismo e alla possibilità di trasporto passivo. Ma è innegabile che la sintomatologia è profondamente diversa da ogni forma nota di choc e che per il favismo avremmo allora il singolarissimo caso di una specificità di anafilassi non di specie, ma bensì di antigene.

Per tali considerazioni e per l'oscurità del meccanismo di azione ritengo che mentre è legittimo classare il favismo tra le forme allergiche, non sia possibile scendere a maggiori precisazioni.

Ricordo pertanto che Parlato ha recentemente descritto la pollinosi da vicia flava (fava) con cutireazioni positive, provocazione di attacco con il polline di fava, trasporto passivo locale positivo.

Quadri morbosi più o meno simili al favismo anche per il probabile meccanismo di azione sono notati anche per il contatto con numerose piante (Fermi e Touton).

Un complesso sintomatologico poi che è sovrapponibile a quello del favismo è dato dall'*emoglobinuria parossistica a frigore* nella quale l'accesso anzi che dal contatto con fave è dato dall'azione del freddo, sempre però (Murri, Micheli) in soggetti luetici. Sarebbe così ammessa una ipersensibilità alle proprie albumine e specie poi a globuline eterogeneizzate per azione delle spirochete prima, dal freddo poi.

E analoghe supposizioni sono avanzate per varie altre forme di emoglobinuria come quella da marcie delle truppe, l'emoglobinuria malarica, ecc.

Per le manifestazioni *da punture di insetti*, a parte quel quid individuale ignorato per il quale a parità di condizioni ambientali i vari individui sono diversamente prediletti dai parassiti e quindi diversamente parassitati e punti, ricorderò anzitutto che il veleno della maggior parte degli insetti è costituito da albuminoidi e rappresenta un tipico antigene. La ripetuta inoculazione di questo non può quindi a meno di portare l'organismo ad una reazione umorale che farà capo alle due possibilità fondamentali immunità e anafilassi e io stesso ho documentato numerosi casi dell'una e dell'altra evenienza. E, a parte la possibilità per taluni veleni (di api e di vespe per es.) di casi anche rapidamente mortali con la più tipica sintomatologia di choc, a parte le vio-

lente manifestazioni locali che si hanno talora per es. alla *prima* puntura dell'annata da parte di tafani in individui ad essi sensibilizzati, ecc., ricorderò i contributi della mia Scuola. Così in casi di ipersensibilità a punture di pulci Melli ne dimostrò la natura anafilattica a mezzo del trasporto passivo locale, e per quanto riguarda l'ipersensibilità al veleno delle api Ancona sicuramente dimostrò anche potersi desensibilizzare soggetti anafilattizzati il che egli in un paziente che aveva presentato gravi disturbi da puntura e che era fortemente cutireattivo ad un estratto idroalcolico di api (apparato velenoso compreso) ottenne per cutireazioni seriali seguite da iniezioni a dosi scalarmente crescenti.

E può ancora accennarsi ad alcune forme tutt'ora in discussione per le quali gli elementi e i dati di fatto finora raccolti sono ancora troppo scarsi per consentire una conclusione concreta, ma che rappresentano argomenti degni della maggior considerazione e sviluppo.

Tale l'*epilessia* la cui natura allergica è sostenuta da Buscaino e l'*ulcera gastroduonale e peptica* nell'uomo la cui natura anafilattica fu per primo prospettata da Cesaris Demel secondo una dottrina che intende non sostituire, ma aggiungersi alle altre.

Cesaris Demel partendo dal concetto che lesioni vascolari possono determinare l'ulcera e scomparire senza lasciar traccia di sè, e che si possono avere attraverso rapide alterazioni circolatorie secondarie alterazioni della mucosa gastrica che consentano processi di autodigestione, ammette a base di simili ulcerazioni fenomeni di natura e genesi anafilattica. Egli ritiene cioè che in sede di occasionale soluzione di continuo gastroduodenale si determini sensibilizzazione locale da assorbimento di albumine eterogenee d'onde la formazione a tempo debito o di un pomfo o di alterazioni tipo fenomeno di Arthus. Sì che ne deriva che attraverso le alterazioni note (flocculazioni del plasma circolante, rallentato circolo e accumulo di piastrine nei vasi e ischemia, ecc.) il corrispondente tratto di mucosa perdendo la naturale resistenza verrebbe dal succo gastrico rapidamente digeritod'onde la formazione dell'ulcus. Concezione questa che ha avuto poi largo sviluppo, sulla base della quale persino si sono istituiti nuovi procedimenti di cura e che ha avuto il suffragio di ricerche e dimostrazioni sperimentali fra le quali meritano menzione quelle di Ivy e Shapiro e le indagini a risultati concretamente dimostrativi eseguite da Alessio per mio consiglio.

Quanto ai fattori allergici nella genesi e sintomatologia delle *malattie infettive* va anzitutto osservato che i virus delle diverse forme morbose costituiscono quasi senza eccezione degli eccellenti antigeni; ne sono prova evidente gli anticorpi che nella grande maggioranza dei casi di infezione, sia spontanea che sperimentale, si formano portando ora alla immunità, ora alla ipersensibilità. Già a priori risulta quindi evidente che l'ipersensibilità una parte deve o può sostenere nelle malattie infettive, tanto che vi fu chi (Friedberger) giunse a concepire l'intera malattia infettiva come una scarica anafilattica in un soggetto anafilatticamente preparato durante il periodo di incubazione. Questo modo di vedere appare oggi indubbiamente eccessivo, ma tuttavia il valore dell'elemento allergico resta, ed è probabilmente notevole, benchè poco noto e poco studiato. È questo un argomento che non può qui che essere sfiorato.

I fenomeni di ipersensibilità da germi patogeni possono essere di diverso genere: per taluni di essi l'identità con l'anafilassi deve ritenersi senz'altro dimostrata; altri viceversa, pur essendo per diversa via con l'anafilassi imparentati, non possono ad essa venir sovrapposti, ma debbono rientrare nel più ampio campo dell'allergia intesa in senso lato, dovendosi per ora rinunciare ad una più esatta classificazione.

Fra tali fenomeni deve essere in prima linea ricordata l'iperecettività specifica alle infezioni, che, seguendo Zironi, che di questi studi fu tra i primi e più autorevoli assertori, si può definire come « la particolare capacità di infettarsi con determinati microrganismi, acquisita con l'introduzione unica o ripetuta per via parenterale degli antigeni dei corrispettivi germi, realizzata o con infezione spontanea o artificialmente con l'inoculazione ». Come nella definizione è detto, tale particolare recettività è specifica al germe che l'ha provocata e, importante a rilevarsi, è spesso (ma non sempre) passivamente trasportabile da individuo ad individuo. Essa iperecettività è probabilmente legata a modificazioni istiogene, ma sicuramente anche ad anticorpi circolanti, discutendosi tuttora se si tratti degli stessi o di altri anticorpi di quelli immunitari.

Importante a questo proposito è ricordare il cosidetto « fenomeno di Lusena » che consiste in ciò che il siero di soggetti in istato di malattia per un determinato germe (tifo, meningococco, ecc.) non solo perde il normale potere litico verso esso germe (benchè il siero sia in quel momento ricco e persino ricchissimo in anticorpi), ma anche acquista un particolare potere inibitore della lisi da un siero normale esercitata. Tale caduta del potere germicida costituisce per lo meno uno dei fattori (non sappiamo se l'unico) della iperecettività specifica a determinati germi, dovendosi però notare che tali studi non sono applicabili che a determinate malattie infettive. Non è possibile qui maggiormente dilungarci su questo argomento, ma qualche esempio ci sembra indispensabile: nelle scimmie, animali di per sè poco recettivi alla lebbra, un trattamento ripetuto con piccole dosi di virus lebbroso, finisce a rendere gli animali sensibili alla malattia (Nicolle). Se bovini infettati di tubercolosi ed in via di guarigione, si reinfettano con piccole dosi di bacillo di Koch, ha luogo un rapido aggravamento ed una generalizzazione delle lesioni (Calmette e Guerin). Le cavie sopportano meglio un'iniezione massiva di germi della febbre ondulante, che non dosi di germi assai minori, ma frazionatamente somministrate (Zironi). Le iniezioni di germi della morva uccisi (così come l'esistenza nell'organismo dell'animale di uno spontaneo focolaio morvoso, anche apparentemente spento) rende l'animale iperecettivo alla morva (Nicolle). E l'esemplificazione potrebbe continuare, perchè fenomeni analoghi furono osservati per la sifilide, colera, infezioni da funghi, streptococchi e stafilococchi, ecc.

Per quanto riguarda la spontanea patologia umana citeremo solo qualche osservazione. Nelle epidemie accanto agli ammalati si vedono enormemente aumentare i portatori sani di germi; tali portatori da un lato contribuiscono a diffondere la infezione, dall'altro albergando i germi patogeni possono finire ad entrare essi stessi in istato di iperecettività e quindi da portatori trasformarsi in malati. Una supposizione analoga, l'una e l'altra però fino ad

oggi del tutto gratuite, può formularsi per quelle numerose infezioni i cui germi possono per lungo tempo vivere come ospiti innocui in soggetti sani; è possibile che tale vita saprofitica possa preparare, per iperrecettività del soggetto acquisita, la fase patogena dei germi medesimi. È importante anche rilevare che possono probabilmente esistere stati di iperrecettività regionale e che a condizioni di questo genere potrebbero forse essere imputate talune forme morbose a tendenza cronica, o recidivante, quali certe foruncolosi, talune bronchiti, broncopolmoniti, ecc. Infine per il suo valore pratico va ricordato che identico fenomeno può osservarsi nelle vaccinazioni terapeutiche, che prima di indurre l'individuo nel desiderato stato di immunità lo fanno passare per uno stadio transitorio di iperecettività, già da lungo tempo osservato e descritto sotto il nome di « fase negativa » della vaccinazione. Ne consegue il corollario pratico che le vaccinazioni profilattiche vanno praticate solo se il soggetto può per un certo tempo (variabile da caso a caso) rimanere relativamente riguardato da cause infettanti, sotto pena altrimenti di vedere insorgere con maggior facilità la malattia che s'intendeva prevenire.

Accanto a quest'azione facilitante dell'attecchimento delle malattie infettive vi sono altre manifestazioni allergiche che concorrono a disegnare i singoli quadri morbosi.

Come prova dello stato allergico in cui i colpiti da molte malattie infettive si trovano, valga la posività delle intradermoreazioni ai rispettivi germi, quali furono constatate nel tifo, nella maltese, nelle infezioni streptococciche e stafilococciche, ecc. Per quanto riguarda la tubercolosi è notissima la sensibilità alla tubercolina, che sicuramente rientra nel campo delle manifestazioni allergiche, per quanto difficile possa essere classificarla in questo gruppo. È sicuro che a tale stato di ipersensibilità molte delle manifestazioni cliniche sono dovute, ma è assai difficile precisare quali. All'allergia tubercolinica sono quasi sicuramente da riportare i rialzi termici e la intensificazione di sintomatologia che possano talora osservarsi all'inizio di un pneumotorace terapeutico per spremitura dal polmone ammalato di sostanze tubercolinosimili; della medesima natura vengono oggi considerate le così dette pleuriti « idiopatiche pneumotoraciche precoci, specie quelle eosinofile come la mia scuola ha dimostrato (Avezzù, Chini, Boggian, ecc.) e secondo taluni anche le pleuriti « idiopatiche giovanili » le cosidette « pleuriti tubercolose fugaci » degli Autori francesi. È poi da ricordare che secondo Storm Van Leeuwen i tubercolosi si sensibilizzarebbero spesso, in ragione delle lesioni delle loro vie respiratorie, agli allergeni dell'aria, e che anche da ciò dipenderebbero i vantaggi che tali malati ritraggono dalle cure di alta montagna, l'aria vi è più pura; vantaggi che corrispondenti potrebbero ottenersi nella cosidetta « camera senza miasmi » Infine come manifestazione di allergia di fronte al viru stubercolare si tende attualmente ad interpretare l'eritema nodoso, e lo vedremo.

Come manifestazioni allergiche anche sono da taduni considerate le eruzioni cutanee delle malattie esantematiche, del tifo, della sifilide, ecc. Par quanto riguarda la sifilide, sono dalla maggioranza degli Autori (non da tutti però) ritenuti come manifestazioni allergiche quei bruschi aggravamenti che

possono osservarsi all'inizio di terapie antiluetiche (fenomeno di Herxheimer) e che sarebbero da riferire a brusco disfacimento di gran numero di spirochete con relativa messa in libertà di materiale allergizzante. Secondo esperienze di Noguchi ad uno stato di iperrecettività locale sarebbero da imputare determinate manifestazioni luetiche e tra le altre, ad esempio, la paralisi progressiva. Del resto dello stato di allergia dei sifilitici ci rende certi non fosse altro la reazione cutanea alla luetina di Noguchi.

Anche va ricordata l'allergia emorragica segnalata da Sanarelli che nel corso delle sue ricerche sul colera stabilì il seguente fenomeno:

Inoculando dei vibrioni ai conigli per via endovenosa, si osserva che rapidamente essi abbandonano il circolo per localizzarsi nella parete enterica. Se dopo 24 ore dalla predetta inoculazione (quando cioè i vibrioni si trovano già in gran parte nella parete enterica) si pratica una seconda inoculazione, pure per via endovenosa, di una piccola quantità di filtrato colibacillare (innocua per conigli normali), avviene una reazione violenta caratterizzata soprattutto da una enterite acutissima con caduta abbondante degli epiteli, fenomeni emorragici e reperto di enorme quantità di vibrioni nell'intestino. Fenomeni intestinali analoghi si verificano inoculando (24 ore dopo l'inoculazione dei vibrioni) una piccola quantità di coltura colibacillare nella parete del sacculus (placca linfoide del coniglio presso il cieco). Sanarelli chiamò la reazione col nome di *epitalassi* e la interpretò come un fenomeno d'ipersensibilità a tipo anafilattoide.

Zdrodowski confermò le ricerche di Sanarelli e dimostrò che fenomeni analoghi potevano ottenersi anche adoperando per le due inoculazioni antigeni omologhi (ad es. colibacillari). Bordet segnalò una sindrome analoga adoperando per la prima inoculazione il B.C.G. e per la seconda delle sospensioni uccise di colibacillo (via endoperitoneale).

Schwarzmann a sua volta osservò che inoculando sotto la cute addominale di un coniglio un filtrato di coltura microbica, e dopo 24 un seconda inoculazione endovenosa dello stesso filtrato, si provoca una reazione emorragica nella sede della prima inoculazione.

Gratia e Linz hanno poi dimostrato che il fenomeno di Schwarzmann è identificabile col fenomeno di Sanarelli e lo interpretano come una reazione riportabile al quadro degli shocks anafilattici (o meglio anafilattoidi). Questi AA. nelle loro ricerche hanno riprodotto il fenomeno in varie circostanze; notevole è il prodursi della reazione nella compagine del sarcoma sperimentale della cavia per inoculazione di una iniezione endovenosa di colifiltrato.

In una parola il fenomeno di Sanarelli-Schwarzmann consiste in una reazione emorragica di natura allergica che di norma si provoca a livello di zone ove sono localizzati microbi o le loro tossine, per l'azione di una inoculazione endovenosa scatenante di un antigeno eterologo od omologo.

All'allergia furono riportate ancora le crisi di pertosse, talune particolarità di decorso della polmonite franca, qualche manifestazione di malattie esotiche, ecc. Alla allergia è forse da riportare la reazione di Schick, che ci indica la capacità o meno di un soggetto a contrarre la difterite. Esiste infine sicuramente uno stato di ipersensibilità alle tossine che probabilmente concorre nel delineare il quadro di molte malattie e forse tra le altre della difterite.

Infine anche nell'attecchimento o meno di taluni tumori sperimentali dei topolini il fattore allergico sembra sostenere una parte (Auler), e probabilmente anche nella sintomatologia dei tumori maligni umani una parte all'allergia va fatta.

Una più ampia trattazione dell'argomento non potrebbe qui trovar luogo.

⁂

Tutto un nuovo capitolo di patologia che dimostra sin d'ora la possibilità di ampi sviluppi è quello che si riferisce a problemi di *allergia articolare*. Campo questo nel quale non siamo giunti ancora a sicure affermazioni che consentano dirette deduzioni di ordine pratico, ma che pur tuttavia già offre una base di rimarchevole importanza per lo studio eziologico e patogenetico delle artropatie sul quale io mi soffermo e perchè è settore di indagini in piena evoluzione e perchè posso riferire importanti e nuovi contributi della mia scuola.

Del resto l'idea che le manifestazioni articolari del reumatismo articolare acuto potessero rapportarsi ad una genesi allergica, non è certo recente, e ci viene dalla Clinica (Menzer, Weintraud). E già l'esperimento di Friedberger del 1913 che ottenne nei conigli delle artriti provocando direttamente nell'articolazione il fenomeno di Arthus con l'iniezione ripetuta in sito di siero di cavallo, e quello di Herry del 1914 che ammise di poter sensibilizzare le articolazioni pure di coniglio con iniezione diretta di estratti di streptococchi non emolitici, in modo che una successiva iniezione endovenosa degli stessi streptococchi era seguita da fatti infiammatori nell'articolazione precedentemente trattata, costituiscono due concetti-base sperimentali che sono stati punto di partenza di due diversi orientamenti di ricerca ampiamente di poi sviluppati, relativi all'allergia proteica in genere e all'allergia batterica e streptococcica in ispecie e che costituiscono tuttora i due elementi fondamentali nello studio dell'allergia articolare. Stabilito, sulla base di ricerche specie di batteriologi americani, che grande valore nella eziologia del reumatismo articolare acuto deve avere l'elemento infettivo rappresentato dalla presenza nell'organismo di streptococchi, il problema etio-patogenetico del reumatismo potrebbe esser concepito: 1) o ammettendo un'azione prevalentemente tossica esplicata sulle articolazioni da prodotti tossici elaborati dagli streptococchi nei loro focolai infettivi nell'organismo, generalmente a sede tonsillare; 2) o ammettendo che le manifestazioni articolari del reumatismo siano il risultato di una reazione allergica dei tessuti articolari per sensibilizzazione e successiva reazione di fronte ad antigeni batterici — non ancora ben definiti — provenienti da focolai infettivi lontani, « i foci », di Rosenow, e dovuti al disfacimento dei corpi batterici per autolisi.

I reperti sperimentali intesi a dimostrare la patogenesi allergica delle manifestazioni articolari del reumatismo però sono stati contraddittori anche perchè nello studio sperimentale del problema, specie in rapporto alla eziologia streptococcica del reumatismo, non si è tenuto sufficientemente conto del quadro istopatologico fondamentale e caratteristico.

Nelle numerose incertezze che tuttora avvolgono l'argomento, un punto, per unanime giudizio dei patologi, sembra nella patologia del reumatismo

sufficientemente chiaro e basilare, ed è la sua unità morfologica (De Vecchi ed altri), rappresentata da quella che oggi indichiamo con maggior comprensione ed esattezza col termine di « granulomatosi reumatica » (Fahr), rappresentata da una compromissione generalizzata a carattere sistemico di tutto il mesenchima, ed il cui elemento anatomo-patologico essenziale è costituito dal granuloma di Aschoff. Ne viene che, in mancanza di altri sicuri elementi d'ordine eziologico e patogenetico, il criterio anatomopatologico deve costituire l'elemento-base per l'interpretazione dei risultati nei tentativi sperimentali di riprodurre il reumatismo articolare acuto e quindi anche per poter ben valutare l'importanza di un eventuale fattore allergico.

In base a tale criterio fondamentale di giudizio, si stanno svolgendo nella mia clinica (Chini, Magrassi) ricerche che hanno messo in chiaro rilievo la grande importanza di fattori di ordine allergico, sia batterici che proteici. Così per primo è riuscita al mio allievo Magrassi, collaboratore di Chini, la riproduzione del quadro istopatologico del reumatismo in conigli. ricorrendo alla provocazione sperimentale di un'infezione focale streptococcica ottenuta con ceppi di streptococchi spontaneamente artrofili, tratti colla tecnica del Rosenow, da foci tonsillari di individui affetti da reumatismo articolare acuto. La presenza del focus induce intanto negli animali uno stato di ipersensibilità agli streptococchi, tanto che a un'opportuna distanza di tempo dalla provocazione del focus, l'iniezione sottocutanea di cultura di streptococchi uccisi al calore porta alla comparsa in sito di una vasta reazione flogistica, corrispondente al fenomeno di Arthus; il che naturalmente non risulta negli opportuni controlli. Inoltre la sola presenza di un tale focus a streptococchi artrofili (le ricerche furono iniziate con streptococchi artrofili ed attualmente continuano con lo studio di altri ceppi non artrofili e con altri germi), dopo un certo periodo di tempo di 15-20-25 giorni porta all'istituirsi di un quadro istopatologico a carico dei tessuti articolari, dei connettivi periarticolari, dell'endocardio e dei muscoli che corrisponde in modo singolare al quadro della granulomatosi reumatica, sia per la diffusione sistemica che per le caratteristiche istologiche fondamentali delle lesioni stesse. Detto quadro istopatologico suscitato dalla sola presenza del focus è risultato presente soltanto in una certa percentuale degli animali trattati, il che ci porta ad ammettere che i fatti non si svolgano in modo semplice e diretto, come risulta da altro fatto sperimentalmente provato da Magrassi e cioè che in animali portatori di focus streptococcico a germi artrofili, l'iniezione endovenosa, praticata ad opportuna distanza di tempo della provocazione sperimentale del focus (generalmente 15-18 giorni), con materiale antigene streptococcico (brodo-culture uccise al calore dopo varia permanenza in termostato, o, meglio antigene streptococcico glicero-sodico), porta allora nella quasi totalità dei casi all'istituirsi di un quadro istopatologico diffuso e caratteristico di granulomatosi del tipo reumatico. La diffusione delle lesioni, il loro carattere di sistemica compromissione del mesenchima, la presenza nelle reazioni granulomatose miocardiche anche di caratteristiche cellule giganti (reperto in verità raro), la vasta compromissione vasale, la presenza di infiltrazioni nodulari tipiche anche in quelle sedi che sono giudicate tra le più caratteristiche e specifiche del reumatismo, indu-

cono realmente a ritenere che l'associazione di un'infezione focale streptococcica sperimentale più iniezione diretta nel circolo e a tempo debito praticata di notevole quantità di materiale antigene streptococcico, costituisca un mezzo sperimentale atto a riprodurre nelle sue linee fondamentali il quadro istopatologico del reumatismo umano. E se in realtà così è, il fattore allergico emerge in tutta la sua importanza. Nè sembra valere l'obiezione che, come risulta dalle ricerche dello stesso Magrassi, è sufficiente la presenza di per sè del solo focus ad indurre, benchè più limitatamente, un quadro istopatologico fondamentalmente analogo. Infatti se pure sono necessarie al riguardo nuove ricerche, è logico supporre, che, come nell'animale portatore di focus sperimentalmente prodotto, avviene una sensibilizzazione generale a derivati streptococcici per diffusione dal focus di sostanze sensibilizzanti, (il che risulta provato dalle ricerche di Magrassi per il tessuto sottocutaneo avendo ottenuto fenomeno di Arthus per iniezione sottocutanea di streptococchi uccisi) così anche avvenga in natura, dopo opportuno periodo di tempo atto alla preparazione dei tessuti, una specie di autoinoculazione di materiale antigene responsabile di reazioni tissulari di tipo allergico.

E l'iniezione endovenosa di antigene streptococcico praticata da Magrassi in animali portatori di focus, niente altro è da considerarsi che un artificio sperimentale atto ad accentuare nei nostri schemi di ricerca un fatto che con maggiore lentezza e minore intensità già spontaneamente deve svolgersi nell'animale e nell'uomo.

Dovendosi pertanto studiare nei suoi elementi costitutivi il fattore allergico nella genesi del reumatismo articolare, notevole luce doveva venire dallo studio delle reazioni allergiche dell'organismo di fronte a materiali proteici non batterici, e dalla loro eventuale analogia con il quadro istopatologico del reumatismo articolare acuto, nel qual campo massima importanza hanno le ricerche sulla infiammazione allergica di Rondoni, ecc., gli studi sull'intossicazione proteica di Pentimalli, e i tentativi sperimentali di Klinge e della mia scuola: Chini, Magrassi. Sulla base particolarmente delle ricerche di Rössle e di Gerlach, si è arrivati al concetto che l'infiammazione allergica, o meglio, iperergica, consiste in una singolare reattività del mesenchima e possiede un suo equivalente morfologico in particolari alterazioni di tipo regressivo manifestantisi primitivamente a carico della sostanza fondamentale e della componente collagena del connettivo e del tessuto muscolare, legate ad uno stato di imbibizione colloidale che porta a degenerazione di tipo ialino, eventualmente anche fibrinoide, con conseguente reazione cellulare proliferativa, cui partecipano largamente gli elementi fissi dei tessuti, con spiccata attivazione dell'apparato locale reticolo-istiocitario inteso in senso lato.

La reazione cellulare, che assume generalmente aspetto nodulare, è secondo Klinge secondaria ai fatti degenerativi; e questi verrebbero pertanto a rappresentare il primo e più specifico elemento della reazione tissulare iperergica, e potrebbero anche da soli sussistere a documentare in certe fasi dell'infiammazione iperergica, il tipo singolare della reazione cellulare; rimanendo comunque stabilito che l'infiammazione iperergica va considerata come un fenomeno eminentemente cellulare, legato alla particolare reatti-

vità specifica dei tessuti opportunamente sensibilizzati e assai meno legato a stati di squilibri immunitari umorali (1).

Stabiliti così i caratteri morfologici fondamentali della reazione cellulare iperergica, la quale, dalla comune reazione normoergica si differenzia, più che per specifiche caratteristiche qualitative, quantitativamente, ne andava studiata la sua distribuzione nell'organismo in istato allergico e l'eventuale analogia col quadro istopatologico del reumatismo articolare umano.

Quest'ultimo, se teniamo conto particolarmente delle accuratissime indagini istopatologiche di Klinge, consiste in una « granulomatosi » sistemicamente diffusa a tutto il mesenchima, specie a situazione perivasale, e di cui le lesioni caratteristiche dei tessuti articolari e periarticolari altro non rappresentano se non la compartecipazione di detti tessuti allo stato di granulomatosi sistemica diffusa a tutto l'organismo.

La valutazione dell'elemento fondamentale caratteristico, il cosidetto nodulo di Aschoff, ha subìto in questi ultimi tempi delle revisioni, non solo per quel che riguarda la sua diffusione (Aschoff considerava specifico e caratteristico del reumatismo il solo nodulo miocardico), ma anche per quello che si riferisce alla sua struttura. Queste formazioni nodulari sono le stesse che si riscontrano anche sulla membrana sinoviale, e il loro studio istologico è stato condotto anche nella mia clinica, e Magrassi, con ricerche sperimentali sulla partecipazione degli elementi reticolo-istiocitari sinoviali ai processi patologici dell'articolazione in genere e alle reazioni allergiche in particolare, ha potuto documentare la delicata struttura reticolo-istiocitaria dei noduli sinoviali dei reumatici e pertanto confermare l'importanza che al distretto reticolo-istiocitario articolare deve essere assegnata nella patologia articolare (Chini).

E se poi analizziamo gli elementi fondamentali dei due quadri istopatologici, quello del reumatismo articolare acuto e quello della infiammazione iperergica, non può non colpire la loro straordinaria rassomiglianza.

Logica quindi sembrerebbe la presunzione che in fondo gli elementi anatomici che caratterizzano la reazione tissulare del reumatismo, altro non siano che la risultante di una condizione allergica dei tessuti e di una conseguente flogosi tissulare di natura iperergica, e logico ancora il tentativo di riprodurre il quadro della diffusa granulomatosi reumatica attraverso la provocazione sperimentale di una condizione diffusa di allergia nell'organismo.

Stabilito che una semplice iniezione di siero di cavallo entro l'articolazione del ginocchio di coniglio, non provoca che un lievissimo stato di flogosi di breve durata, Klinge potè osservare che in animali precedentemente a lungo trattati con siero di cavallo per via sottocutanea, l'iniezione successiva intraarticolare provoca uno stato di infiammazione di tipo iperergico caratteristico a carico dei tessuti sinoviali e periarticolari. Nel caso in cui l'iniezione intraarticolare di siero sia praticata ripetutamente e per lungo

(1) Ne è riprova il fatto documentato da Gerlach che la reazione cellulare tipicamente iperergica interviene anche in orecchi di conigli precedentemente sensibilizzati alla sostanza antigene fatta successivamente circolare attraverso l'orecchio isolato e perfuso con liquido di Ringer-Locke.

periodo di tempo in animali precedentemente sensibilizzati per via sottocutanea, il quadro dell'infiammazione iperergica non è più limitato ai soli tessuti articolari e periarticolari, ma si presenta anche a carico del miocardio, del tessuto muscolare in genere, dell'endocardio e dei vasi, mentre con un trattamento locale articolare particolarmente protratto si arriva ad un quadro morfologico di artrite cronica: onde egli conclude che « il reumatismo umano è una reazione di ipersensibilità del mesenchima », di fronte ad allergeni vari, proteici, batterici, ecc.

Ma le obbiezioni e considerazioni che si potrebbero fare a proposito delle ben note reazioni cellulari e tissulari da intossicazione proteica cronica hanno indotto Chini a tentare prove sperimentali con l'uso di piccole quantità di siero eterologo onde meglio essere nelle condizioni di precisare e di individuare il più possibile nei risultati la rispettiva componente isolata di ordine allergico. Le ricerche di Klinge e di Chini apparse contemporaneamente hanno portato alla dimostrazione istopatologica, che il quadro anatomico dell'artrite cronica deformante può essere sperimentalmente provocato attraverso l'infiammazione allergica cronica dei tessuti articolari.

Ma i dispositivi sperimentali attuati dai due autori diversificano, in quanto Klinge ricorre a successive ripetute iniezioni di siero eterologo direttamente entro l'articolazione di animali precedentemente trattati per via sottocutanea col medesimo siero, provocando in tal modo a carico dei tessuti articolari una specie di « fenomeno di Arthus » articolare ricorrente cronicizzato; mentre Chini, preoccupandosi del modo con cui avveniva nei tessuti articolari la localizzazione del siero antigene, introduce il siero esclusivamente per via endovenosa, provocando a carico dell'articolazione di un ginocchio uno stato di flogosi asettica di varia entità e in vario modo.

I due procedimenti hanno portato a risultati fondamentalmente analoghi. Ma è chiaro che dei due, quello che tende a realizzare condizioni meno, per così dire, antifisiologiche, è il secondo, in quanto cerca di analizzare quelle condizioni che meglio consentono l'istituirsi di uno stato di allergia articolare, di fronte ad una condizione allergica generale dell'organismo. A seguire una tale via, Chini veniva indotto dalle nozioni cui già abbiamo accennato parlando dell'asma, e per le quali è possibile ottenere, entro determinati limiti, elettiva localizzazione di materiali colloidali eterogenei elettronegativi a livello di determinati organi o tessuti esercitando su questi azioni in ultima analisi esplicantisi sulla permeabilità capillare.

Partendo dalla nozione che le proteine nel sangue, per il loro carattere anfolita, alla concentrazione idrogenionica del sangue stesso indicata da valori di pH 7,36 e quindi spostati verso la reazione alcalina, si comportano come colloidi a carica elettronegativa, analoghi in questo ai cosidetti colori vitali elettronegativi a convenzione anodica, Chini cercò di provocare il fenomeno di Spagnol dell'attrazione nell'articolazione, come già lo vedemmo, Melli fece per altri tessuti, in più, completando l'indagine con ricerche di ordine immunitario che documentano nella sua vera natura l'essenza del fenomeno di « localizzazione » attiva di una flogosi allergica. Va infatti notato che le ricerche dei miei due allievi Melli e Chini atte a provocare uno stato di attiva sensibilizzazione limitata, prevalentemente almeno, ad un de-

terminato tessuto, sono diverse dal cosidetto « fenomeno di Auer ». Questo infatti consiste in ciò: che una leggera strofinatura con xilolo (sostanza elevante la permeabilità capillare) praticata sul padiglione dell'orecchio di conigli precedentemente sensibilizzati con sieri eterologhi, e nel momento dell'iniezione scatenante eseguita per via endovenosa, porta ad uno stato di flogosi allergica, limitata alla regione trattata con lo xilolo stesso. Nel fenomeno quindi di Auer si ha a che fare con una localizzazione elettiva della sostanza antigene in tessuti già precedentemente sensibilizzati e il cui stato di sensibilizzazione è analogo e di carica uguale a quello degli altri tessuti omologhi dell'organismo che si viene a trovare tutto in una uguale condizione di reattività allergica. Negli esperimenti invece e nel fenomeno messo in evidenza da Chini e Melli si cerca di realizzare una condizione di cose ben diversa e cioè la « *elettiva sensibilizzazione* » di un determinato tessuto in modo che ad una successiva iniezione scatenante esso già venga a trovarsi in condizioni di diversa preminente o esclusiva reattività allergica, donde localizzazione elettiva di una infiammazione iperergica attiva locale.

Comunque, le ricerche di Chini hanno messo in evidenza che l'iniezione di piccole quantità di etere o di cloroformio direttamente entro il cavo articolare di ginocchio di coniglio, mentre l'animale è sottoposto ad una sensibilizzazione al siero di cavallo per via endovenosa, provoca a carico del ginocchio così trattato uno stato di cose tale per cui, alla successiva reiniezione di siero (praticata questa volta per via endoperitoneale anche per evitare fenomeni di schock mortale dovendo gli animali essere tenuti in vita per lungo tempo), l'articolazione stessa presenta, a distanza di 18-24 ore circa, una già macroscopicamente evidente flogosi a carico anche dei tessuti periarticolari, flogosi che tende a dileguarsi nel volgere di pochi giorni. Ma ripetendo, a distanza di 15-20 giorni e per la durata di qualche mese, successive reiniezioni endoperitoneali o sottocutanee di siero, sempre si rinnova la flogosi articolare dell'articolazione stata precedentemente trattata (con l'etere o il cloroformio), e sempre più lentamente essa flogosi tende a scomparire, sicchè alla fine vengono a costituirsi ingrossamento e deformazione permanenti dell'articolazione macroscopicamente e radiologicamente ben valutabili. E le indagini istologiche mettono in evidenza alterazioni caratteristiche dell'artrite cronica a tipo deformante.

E ancora Chini, partendo dalle sue osservazioni che nelle prove sperimentali l'acido urico porta ad uno stato di attivazione generale e locale dell'apparato reticolo-istiocitario, che eleva in modo particolare la reattività dei tessuti articolari alla flogosi, e il grado di permeabilità capillare e delle membrane animali in genere, trovava che anche l'acido urico (benchè in minor grado dell'etere e del cloroformio) possiede la proprietà di elettivamente sensibilizzare i tessuti articolari alle proteine eterogenee. E ripetendo una serie di ricerche analoghe alla precedente, giungeva ad analoghi risultati dai quali è possibile trarre deduzioni di ordine patogenetico per il problema della gotta umana, essendo risultato che le successive reiniezioni di siero per via endovenosa o endoperitoneale portano ad altrettante riaccensioni dello stato di flogosi articolare, sicchè anche in questo caso si instaura uno stato di flogosi allergica-articolare cronica, il cui quadro istopatologico a tipo deformante ha

chiari punti di contatto con lo stadio cronico dell'artrite gottosa, che può essere anatomopatologicamente ricondotta (Pepere) nel grande gruppo delle artriti dofermanti.

Con le ricerche sperimentali di Rondoni sull'azione potenziatrice dell'acido urico sulla flogosi allergica, e con quelle ora ricordate di Chini, si apre quindi anche un altro nuovo capitolo di patologia sperimentale, che lascia per ora intravvedere rapporti tra manifestazioni di ordine allergico e alterazioni del ricambio dei nucleoproteidi, e che attende ulteriore sviluppo: per ora possiamo semplicemente dire che le ricerche di Chini costituiscono il primo tentativo sperimentale per la dimostrazione di una componente di ordine allergico nella patogenesi dell'attacco gottoso e dell'artrite gottosa, validamente sostenuta anche da Gudzent e Weil; ed è probabile che notevole influenza sul meccanismo biologico d'azione dell'acido urico anche nel senso di favorire una localizzazione elettiva di una flogosi allergica, abbia l'azione dell'ac. urico sulla permeabilità capillare quale è stata dimostrata da Chini, e confermata di recente da altro mio allievo Carbognin e dalla sig.na Beltrami.

Pertanto: le ricerche ora rapidamente prospettate e altre ancora di Chini sull'artropismo di taluni allergeni, autorizzano ad ammettere che fattori di allergia giocano una parte non indifferente nella patologia articolare sperimentale. Ma quanto dei fatti ora esposti trovi sicuro riscontro in problemi di patologia umana non è dato ancora di precisare. Tuttavia i risultati cui si è finora arrivati, e cui ha largamente contribuito la mia Scuola, permettono di porre oramai con fondata documentazione nell'ampio ed oscuro capitolo della patologia articolare il quesito attuale del valore e dell'importanza di fattori allergici, forse finora nella loro essenza non ben precisati. Finora la medicina sperimentale non ci ha potuto dire di più perchè ogni singolo fatto è la risultante di un complesso non definito di fattori, e « tutta una costellazione di momenti patogenetici » (Tendeloo), di cui solo alcuni « riusciamo nei nostri esperimenti a dominare ed a fissare » (Rondoni).

Intanto e come appendice è appena necessario il richiamo della base allergica che è ammessa nell'*eritema nodoso* intravvisto nei suoi rapporti con la tubercolosi.

La sua genesi e meccanismo però non hanno ancora comune consenso: per conto nostro ad es. non riteniamo ancora sufficientemente provata l'affermazione che si tratti di una tubercolosi ematogena primitiva attenuata nella quale l'ultravirus avrebbe parte principale (Vachez-Chapuy), nè di una tifobacillosi con tuberculidi nodulari.

Anche qui invece sono probabilmente in giuoco condizioni di allergia istiogena con ipersensibilità locale a prodotti diffusibili, il che — a parte i noti criteri diretti e indiretti — sembra convalidato dall'osservazione che un'iniezione di tubercolina in tutta prossimità delle lesioni riproduce un vero nodulo con tutte le caratteristiche dei noduli spontanei e fa riapparire noduli in via di scomparsa. Comunque per questo interessante argomento e per l'eventuale base allergica degli pseudoreumatismi infettivi in genere e del reumatismo tubercolare in ispecie, senza qui affrontare il quesito, da me altrove largamente trattato, rimando, onde evitare ripetizioni, alla mia relazione « Reumatismo e tubercolosi » al Congresso internazionale del reumatismo, Parigi, ottobre 1932.

*
* *

Dopo sì lunghe digressioni momento è di concludere: il tema « Problemi d'ipersensibilità in patologia umana » mi ha portato ad una larga rassegna di patologia e di clinica. Ma logica e prudenza impongono che io ora mi chieda se o no io sia rimasto rigorosamente nel tema o se al contrario, di troppo ampliando i limiti dell'anafilassi, io vi abbia arbitrariamente compresi fatti e inclusi fenomeni di altra natura. Nella realtà tanto l'una che l'altra opinione sarebbe sostenibile, essendo forse più in apparenza che in sostanza contraddi-torie dacchè il contrapporsi delle diverse vedute assai più che da opposizioni di fatti dipende da diversità di nomenclatura e di definizione, da concetti teorici e dottrinali, da diversa impostazione di uno stesso problema.

Chiunque osservi spassionatamente ed obbiettivamente i fatti non può a meno di constatare che i fenomeni morbosi che rapidamente abbiamo passati in rassegna sono fra di loro strettamente imparentati. Tutti hanno a fondamento il medesimo terreno costituzionale, la stessa formula endocrinologica e instabilità neurovegetativa; tutti hanno nella subitaneità di insorgenza e nella possibile regressione la medesima impronta clinica, tutti infine riconoscono nella ipersensibilità (nel senso strettamente letterale della parola) a determinate sostanze la loro base genetica, la loro causa determinante ultima e diretta. Non solo, ma il medesimo quadro umorale (caduta del complemento, incoagulabilità del sangue, caduta della pressione, diminuzione brusca dei leucociti con inversione della formula, di diminuzione dell'indice refrattometrico, ecc.), l'analoga sintomatologia clinica, e l'uguale (per quanto ne sappiamo) base anatomopatologica ci inducono altresì a considerare assai prossime alle ora ricordate altre manifestazioni che a rigore da queste si differenziano in quanto non riconoscono a loro base uno stato di genuina ipersensibilità e in quanto possono con variabile intensità insorgere in ogni individuo anche non preparato. Intendo accennare a quelle manifestazioni da intossicazione proteica, da avvelenamento da peptoni, istamina, colina, ecc. e a quelle numerose evenienze della patologia che hanno esse pure a base genetica fenomeni tossici in vari collegamenti e graduazioni.

Se col termine di anafilassi in senso puro si intende esclusivamente indicare quanto si rapporta al classico choc mortale della cavia, è evidente che alla quasi totalità delle ricordate evenienze morbose questo termine non può attribuirsi e non si conviene, e che da esso del tutto esula il gruppo delle manifestazioni tossiche ora ricordate, sicchè dovrà allora parlarsi da un lato di anafilassi e dall'altro di fenomeni anafilosimili. Gli autori che così pensano non potendo infatti a meno di riconoscere tale parentela usano ad arte termini nuovi e più comprensivi quali allergia o ipersensibilità o altri e distinguono gruppi e sotto gruppi più o meno numerosi e definiti.

Per conto mio non ho nulla in contrario ad accettare una qualsiasi delle classificazioni proposte purchè vi figuri affermata la parentela ed analogia delle ricordate condizioni morbose con la anafilassi dacchè unica è in sostanza la ragione d'essere di tali tentativi e cioè affermare la parentela ma negare la rigida identità tra la anafilassi e la maggior parte delle sindromi della spontanea patologia umana. Ma saranno preferibili le classificazioni più

semplici e piane, le meno ricche di termini nuovi e di più o meno artificiose suddivisioni. Il complesso schema di Coca ad esempio che raggruppa e suddivide in ben otto categorie le possibili evenienze dell'ipersensibilità, in quanto è il più complesso è anche il meno accettabile poichè spinge le specificazioni al di là delle nostre possibilità e conoscenze.

Per la semplicità e chiarezza molto meglio allora rimanere alla nomenclatura di Pesci che senza compromettere in anticipo le nozioni che l'avvenire accerterà, distingue fenomeni anafilattici e anafilattoidi.

Nessun inconveniente d'altra parte anche vi è nell'accettare il termine di allergia nel significato vasto e comprensivo che oggi vi si attribuisce in esso scindendo da un lato la tipica anafilassi e dall'altro la complessa congerie di tutte le altre possibili evenienze.

Le differenze tra anafilassi sperimentale e forme spontanee nell'uomo possono del resto così riassumersi:

1) l'anafilassi è sindrome generale ed ha un quadro unico; la patologia umana mostra anche forme localizzate ed estremamente polimorfe;

2) in un caso (anafilassi) si hanno anticorpi serici, e nell'altro spesso mancherebbero, e in quanto presenti si potrebbero a lor carico riconoscere differenze dacchè sarebbero termolabili gli uni e termostabili gli altri.

E diversità vi sarebbero nella capacità degli antigeni a suscitare manifestazioni morbose dacchè dopo intervenuto uno choc di tipica anafilassi, questo può esser riprodotto solo da una dose multipla e crescente in ragione geometrica di quella primitivamente somministrata, mentre nel caso dell'allergia la dose stessa o una superiore ma crescente in ragione aritmetica sarebbe sufficiente a ripetere la sintomatologia;

3) le albumine esclusivamente sono responsabili dell'anafilassi, mentre delle manifestazioni umane possono esserlo anche sostanze non proteiche;

4) nelle manifestazioni umane può talora mancare (apparentemente almeno) il periodo preparatorio di sensibilizzazione e può lo choc esser suscitato anche per via enterica oltre che parenterica: sensibilità analoghe non sarebbero invece riproducibili sperimentalmente.

Differenze quindi reali ed innegabili; ma meno insuperabili e meno demarcatrici di quanto a prima vista possa parere, dacchè quanto più si approfondisce lo studio dell'intimo meccanismo dei singoli fenomeni, tanto più si vedono cadere le barriere e fondersi il complesso dei fenomeni che siamo venuti studiando in un unico tutto.

Le qui ricordate nuove nozioni sull'anafilassi locale infatti ampiamente ci rendono ragione del perchè talune manifestazioni morbose possano svolgersi a carico anche di un solo organo e sistema e del come in conseguenza si possano costituire i quadri clinici più svariati. E quanto alla mancanza di anticorpi in circolo (a parte che talora così non è) ci soccorrono le moderne nozioni sugli anticorpi « fissi » delle quali già ho riferito citandone la brillante dimostrazione sperimentale e della cui realtà la letteratura offre altre numerose prove.

Così è noto (Martenstein) che se un tratto di pelle di coniglio affetto da tricofizia vien trapiantato in un territorio cutaneo indenne dello stesso animale esso rimane ugualmente ipersensibile alla tricofitina, mentre ugualmen-

te indifferente permane la cute sana circostante, a dimostrazione quindi dell'esistenza di anticorpi « fissi » legati ai tessuti e da questi non ceduti agli umori circolanti. E lo stesso A. vide che il contatto di siero o di un macerato cutaneo di coniglio tricofitico con spore di tricophyton Quinckeanum dà luogo alla formazione di un prodotto tossico ad un dipresso del resto come per qualsiasi contatto antigene-anticorpo. E infine sempre in questa serie di esperienze si è constatato che infettando un coniglio con tricophyton, tali sostanze (evidentemente anticorpi) compaiono dopo sei giorni nella pelle malata, dopo sette nel siero e dopo otto o nove nella pelle sana. Onde all'evidenza risulta che gli anticorpi sono prodotti dalle cellule infette, che il loro eccesso solo secondariamente e non sempre passa nel siero e che infine lentamente e in ultimo imbibisce e si fissa nelle cellule sane. E nello nello stesso senso depongono le osservazioni di Naegeli e di Quervain che trasportando tali ricerche nell'uomo e con tecnica corrispondente ebbero analoghi risultati in un caso di ipersensibilità all'aspirina come già specificai. Constatazioni queste che d'altra parte anche spiegano perchè onde ottenere i noti fenomeni del trasporto passivo sia necessario un certo tempo di latenza, tempo necessario perchè le cellule — vera sede dei fenomeni di choc — possano imbibirsi di anticorpi. Nozioni tutte queste che sono ugualmente applicabili all'allergia e alla più tipica anafilassi e che provano in conclusione che la reazione antigene-anticorpo deve avvenire nella stessa intima struttura delle cellule e non nel sangue circolante e danno ragione e conferma della possibilità già ricordata di choc in assenza di anticorpi circolanti.

E per quanto riguarda il preteso comportamento degli anticorpi di fronte al calore va ricordato che in realtà le temperature elevate danneggiano ogni anticorpo, e che la differenza tra elementi termolabili e termostabili è assai più quantitativa che qualitativa. E analogamente nei riguardi dell'affermata diversità delle dosi di antigene necessarie a riprodurre l'insorgenza delle manifestazioni morbose, è troppo logico e facile obbiettare quanto difficile cosa sia il determinare con precisione dosi e tempi in fenomeni per lor natura estremamente incostanti e irregolari più di quanto attualmente si affermi. Al qual proposito vorrei osservare che lo stesso classico fenomeno di Th. Smidt che la letteratura menziona come costantemente e regolarmente riproducibile, presenta esso pure non lievi irregolarità, tanto che affermazioni o negazioni in merito devono essere poste sempre sopra numero sufficientemente largo di esperimenti e di animali. E quanto alla possibilità di sensibilizzazione a non proteici soccorrono le nozioni che non a caso ho nella prima parte ricordate dei semi-antigeni od apteni, così come la nozione (già pure citata) degli antigeni eterogenetici di Forsmann indubbiamente spiega molti dei casi di supposta mancanza di precedente sensibilizzazione. E infine in opposizione al classico concetto si è in questi ultimi tempi dimostrato che il tipico choc anafilattico è provocabile per via rettale col latte di vacca (Adelsberg) e per via respiratoria a mezzo di siero di cavallo (Friedberger, Shin, Maie), di forfora di cavallo (Busson e Ogata), di albume d'uovo (Shin Maie). D'altra parte ugualmente in questi ultimi anni si è riusciti a sperimentalmente provocare negli animali idiosincrasia a droghe sali e medicamenti diversi come solfato di Niekel, olio di croton, trementina, salvarsan, triplaflavina, fenilidrazina

(Strumpke, Frey, Jadassokn, ecc.), anche qui trattandosi di differenze più quantitative che qualitative senza reali differenze sostanziali. F considerati da vicino i singoli fenomeni bene si osserva che ognuno di essi non rappresenta un qualcosa a sè stante isolatamente, ma che fra ognuno e i viciniori esistono tutti gli elementi intermedi e di passaggio. Onde per gradi insensibili si passa dal tipico choc della cavia e della sicura tipica anafilassi umana (choc da siero), a le forme strettamente vicine (asma bronchiale, ecc.) e più giù (vedi trattazione) fino all'intossicazione proteica, alle dermatosi, all'idiosincrasia alle droghe, ecc. senza che in nessun punto si incontri un'insormontabile solco profondo, o si trovino confini netti, o si interrompa la gamma delle sfumature e la catena dei raccordi che collegano quadro a quadro.

Onde si deve convenire che i limiti dell'ipersensibilità sono solo enormemente più ampi di quanto i primi esperimenti potessero lasciar immaginare, ma ben più ampi altresì di quanto ancor oggi noi stessi supponiamo.

Che tale vasta materia si voglia tener riunita sotto il nome primitivo di anafilassi ponendovi accanto un gruppo di fenomeni anafilattoidi o comprendere in quello di allergia o con altre denominazioni, è indifferente. Ciò che conta è che tale materia continui a formare un tutto unico senza preoccupazioni di suddivisioni che — è bene affermarlo e riconoscerlo — oggi non siamo ancora in grado di fare e che nessun argomento concreto ci consente di costruire.

Solo questa visione unitaria ci permetterà di valutare in giusta misura i singoli fenomeni di mano in mano che si presenteranno, nelle loro vere linee e sotto i loro diversi aspetti; solo tale visione unitaria ci consentirà di non perder di vista nello studio dei dettagli l'assieme del problema; essa sola potrà costituire sicura base per quel reale progresso scientifico che anche in questo settore di studi si va, e in grande parte altresì per contributi di scuole italiane, così splendidamente affermando.

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI FIRENZE
Direttore: Prof. BINDO DE VECCHI
I TURNO MEDICO DEL R. ARCISPEDALE DI S. MARIA NUOVA IN FIRENZE
Direttore: Prof. ERNESTO SIGNORELLI.

Ricerche sui tipi di diplococco nella polmonite lobare.(*)

Dott. MICHELE LEVI.

CENNI STORICI SULLE VARIETÀ DEL DIPLOCOCCO LANCEOLATO.

L'esistenza di diversità nei caratteri morfologici, culturali e patogeni del diplococco lanceolato capsulato di Salvioli-Talamon-Fränkel è nota da tempo. Per primo il Foà distinse una varietà setticemica o fibrinogena del diplococco (meningococco), poco tossica, da una varietà tossica od edematosa, che dava luogo a moderata setticemia. A Bozzolo, a Pane, a Tizzoni, a Panichi, a Bordoni-Uffreduzzi dobbiamo osservazioni sull'argomento. Ma il merito di aver condotto sistematicamente delle ricerche sulle varietà del diplococco spetta al Banti. Egli distinse (1890) infatti, più in base a caratteri biologici che morfologici e culturali, quattro tipi di diplococco; egli era incline a riguardarli piuttosto come varietà della specie *diplococcus lanceolatus capsulatus*, che come specie diverse. Egli distingueva un *diplococcus pneumoniae I*, dai caratteri del tipico diplococco di Fränkel, identificabile con la prima varietà del Foà, che produceva negli animali iniettati quella tumefazione e quelle alterazioni della milza indicate col termine di milza fibrinosa; un *diplococcus pneumoniae II*, probabilmente simile alla varietà tossica del Foà, che uccideva per setticemia gli animali iniettati, con milza piccola, ma con emolisi e formazione di pigmento ematico; un *diplococcus pneumoniae III*, simile al precedente, che produceva nella milza modicamente ingrossata emolisi e deposito di una sostanza granulare non pigmentata; con l'iniezione di sangue non fresco o di culture anaerobie di tale diplococco si produceva una milza voluminosa, nella quale insieme alle lesioni ricordate si trovavano trombi fibrinosi; e infine un *diplococcus pneumoniae IV*, che perdeva con grande rapidità la virulenza nelle culture, e generava nei conigli iniettati una setticemia con albuminuria.

Queste classiche ricerche del Banti confermano una volta di più l'acume con il quale egli conduceva le esperienze, e la genialità dimostrata nel trarne conclusioni alle quali anche oggi, in linea di massima, dobbiamo aderire.

Iniziano una nuova era le ricerche sui caratteri immunitari dei diversi ceppi di diplococco: nel 1910, Neufeld e Händel tracciarono la prima divisione del pneumococco in gruppi basata su reazioni immunitarie; questi Autori, nella ricerca di un siero terapeutico, e riprendendo ricerche sull'agglutinabilità dei pneumococchi per mezzo di sieri immuni dovute al

(*) Comunicazione fatta all'Accademia Medico-Fisica di Firenze nella seduta del 7 aprile 1932.

Mechnikoff, al Mosny, al Kruse e Pansini, al Pane, al Tizzoni e Panichi, al Washbourn, al Besançon e Griffon, distinsero varii ceppi di pneumococco agglutinabili con sieri specifici.

Ma agli americani noi dobbiamo il maggior numero di lavori sull'argomento; già dal 1905, per l'impulso dato alle ricerche da una Commissione medica per lo studio delle malattie respiratorie acute (Department of Healt, New York), furono descritte da diversi Autori delle varietà nel gruppo dei pneumococchi. Collins distinse il *pneumococcus mucosus* (che corrisponde allo streptococco di Bonome), ma affermò che gli altri diplococchi non hanno caratteri differenziabili. Norris e Pappenheimer dai germi trovati nella bocca e dei polmoni dei cadaveri crearono cinque tipi: il pneumococco propriamente detto, lo streptococco mucoso, un diplococco senza capsula che fermentava l'inulina e lo streptococco propriamente detto. Buerger e Park e Williams distinsero tipi differenti in base a caratteri morfologici, e Hiss in base al potere fermentativo sull'inulina.

La divisione in gruppi serologici, che è attualmente accettata in tutto il mondo, è dovuta a Dochez e Gillespie dell'Istituto Rockefeller. Questi Autori nel 1913, studiando i sieri agglutinanti prodotti da varii ceppi di pneumococco, distinguevano quattro tipi: un I e un II tipo dai caratteri molto simili e rispondenti a quelli del diplococco di Fränkel tipico; un III tipo da identificarsi con il *pneumococcus mucosus;* riunendo infine tutti i pneumococchi non agglutinabili dai sieri dei primi tre tipi in un IV *gruppo eterogeneo.*

Ulteriori studi furono compiuti in particolare modo da Cole e Avery; e la seconda Conferenza internazionale sul titolo dei sieri e saggi sierologici, promossa dall'Istituto Pasteur nel novembre del 1922, concluse con l'accettare i tipi I, II e III americani come tipi campione e indicare il IV come *gruppo X*, cioè non come un tipo particolare, ma come un gruppo provvisorio ove si possano mettere i germi non appartenenti ai primi tre tipi.

L'esistenza di altre diverse classificazioni, e l'uso di sieri agglutinanti di diversa provenienza, non hanno mancato di creare qualche incertezza nell'interpretazione dei resultati delle numerosissime ricerche che seguirono intorno alla frequenza relativa e alle proprietà dei tipi del pneumococco.

Nicolle e Debains ad esempio indicarono col nome di pneumococco IV delle varietà patogene diverse da quelle del gruppo IV di Avery. Lister nel Sud-Africa distinse undici gruppi di pneumococco, differenziati serologicamente, indicati da lettere; la corrispondenza di tali gruppi con i tipi americani, secondo Urquhart e Alston e Stewart, sarebbe la seguente: il gruppo C corrisponde a tipo I, il gruppo B al II, il gruppo E al III, e nel gruppo eterogeneo IV sono da riunirsi i gruppi A, D, F, G, H, J, K, X e gli altri germi inclassificabili.

Devo a questo punto osservare che le varietà di pneumococco, se di varietà vogliamo parlare, sono certamente molto più di quattro, e si può affermare, senza timore di esser troppo lontani dal vero, che non solo il gruppo eterogeneo, ma anche i primi tre gruppi, potranno essere ulteriormente scissi per mezzo di reazioni immunitarie.

Ciò non toglie però alcun valore alla classificazione, che risponde a differenze e del germe, e a sue diverse proprietà; e l'importanza, anche pratica, dei tipi di diplococco risulterà chiaramente da quanto diremo in seguito.

A conferma della possibilità di scissione dei tipi, Avery distinse dal pneumococco tipo II un gruppo II atipico, suddiviso in tre sottogruppi in-

dicati con II a, II b, II x, lasciando al sottogruppo II x la possibilità di ulteriori suddivisioni. In seguito Stillmann distinse con agglutinazioni specifiche dodici sottogruppi di pneumococco tipo II atipico, e li indicò con le lettere dall'*a* all'*m*. Olmstead dimostrò che i componenti del gruppo eterogeneo sono in gran numero, caratterizzati da speciali proprietà immunologiche; e Cooper e Collaboratrici separarono successivamente da questo gruppo 29 tipi che indicarono coi numeri romani da IV a XXXII, ottenendo anche dai ceppi corrispondenti parecchi sieri terapeutici (v. anche Gundel e Schwarz).

La distinzione dei gruppi è stata dai vari Autori eseguita con i metodi dell'agglutinazione e della precipitazione seguendo tecniche fondamentalmente simili. Il metodo della deviazione del complemento fu usato, talora utilmente, da Hanes, da Olmstead, da Nicolle e Debains, da Christensen.

Il Gillespie tentò di applicare alla classificazione dei pneumococchi il metodo di agglutinazione mediante acidi introdotto da Michaelis per altre specie batteriche: usando soluzioni acide a diversa concentrazione idrogenionica, il massimo dell'agglutinazione è caratteristico per le diverse specie; ad esempio, usando soluzioni di acido acetico, l'optimum dell'agglutinazione per il pneumococco tipo I è ad una concentrazione di $5{,}5\text{-}11 \times 10^4$, e per il gruppo II a $11\text{-}22 \times 10^4$.

Per l'identificazione dei tipi nei polmonitici fu recentemente tentato da Cope e Howell un metodo di reazione cutanea; ma gli Autori stessi negano che tale metodo possa valere meglio dell'agglutinazione a scopi pratici.

***

Alle osservazioni sulle varietà del diplococco lanceolato seguì una serie di ricerche, tendenti a stabilire le caratteristiche e gli effetti dei varii tipi negli animali da laboratorio (Aoki, Mathers, Schiemann, Whitte, Maeji); e numerosissime osservazioni sulla frequenza relativa dei tipi nella polmonite lobare umana e nelle altre affezioni da diplococco in località, razze e stagioni diverse, e i rapporti decorrenti tra le varietà di decorso e di gravità delle malattie in rapporto ai tipi che ne eran cagione. Il riassunto, sia pur parziale, delle ricerche in proposito occuperebbe grande spazio, e rimando alla bibliografia; mi limito a ricordare come in Italia se ne siano occupati Strumia, Pontano, Marginesu e Corda, Declich, Micheli e la sua scuola; e a riportare nelle tabelle seguenti i risultati di alcune di queste ricerche, a scopo di confronto.

Altre indicazioni statistiche sulla frequenza dei tipi di pneumococco in varie affezioni, località ed epoche si trovano in Dochez e Avery (1912-13), Cole e Dochez (1913), Wollstein e Benson, Mitchell (1916), Moore e Chesney, Lister, Sydenstricker e Sutton, Sutton e Sevier (1917), Nicolle e Debains (1920), Urquhart, Sacquépée, Strumia (1921), Pontano (1922), Logan (1924), Chapin (1925), Bullowa, Bauer e Clair (1928), Whitte (1929), Cowan e Coll., Monserrat, Gonzalez (1930).

Benchè sia imprudente dare alle statistiche di questo genere un valore assoluto, pure l'esame di queste rivela alcune particolarità notevoli, che non si possono attribuire a semplici coincidenze. Anzitutto colpisce la maggior frequenza dei primi due tipi di pneumococco come causa della polmonite franca, mentre la broncopolmonite è più spesso data dai germi del gruppo IV. Ancor più evidente è l'elevata mortalità in rapporto al tipo III, sul quale fatto tutti gli Autori sono d'accordo.

Sul rapporto tra il tipo di pneumococco e l'andamento della malattia le opinioni non sono concordi, e alcuni, come il Pontano, negano un decorso costante delle polmoniti in rapporto ai varii tipi.

TABELLA A. — *Frequenza dei tipi di pneumococco* (%).

Origine del pneumococco	Tipo I	Tipo II	Tipo II tipico	Tipo II atipico	Tipo III	Gruppo IV	Varii tipi insieme	Osservatori
Polmon. lobare	45	20	..	..	14	21	..	Dochez e Gillespie, Stati Uniti, 1912.
Polmon. lobare	32,7	23	..	..	11,1	33,8	..	Cecil a. Plummer, Stati Uniti, 1920-31.
Polmon. lobare adulti	35,2	22,2	5,5	16,7	14,8	25,9	1,9	Clough, Stati Uniti, 1917.
Polmon. lobare bambini	30,8	30,8	7,7	23,1	0	30,8	7,6	Clough, Stati Uniti, 1917.
Polmon. lobare	33,3	33,5	29,3	4,2	13	20,2	..	Griffith, Inghilterra, 1921.
Polm. lobare e broncopolm.	27,2	31,9	..	..	39,8	6,5	..	Hallermann e Kähler, Germania, 1930.
Polmon. lobare	34,78	21,73	..	..	13,04	30,43	..	Marginesu e Corda, Italia, 1922.
Polmon. lobare	32	26	..	..	11,6	29,4	..	America
Polmon. lobare	38	32	..	..	3,9	26,1	..	Inghilterra
Bronco-polm.	1,1	8,9	..	..	10,9	79,1	..	America
Bronco-polm.	9,4	17,7	..	..	4,7	68,2	..	Inghilterra (Dalle statistiche di Langley).

TABELLA B. — *Mortalità in rapporto a ciascun tipo di pneumococco* (%).

Malattia	Tipo I	Tipo II	Tipo II tipico	Tipo II atipico	Tipo III	Gruppo IV	Osservatori
Polmon. lobare	36,8	..	0	44,4	100	57,2	Clough, Stati Uniti, 1917.
Polmon. lobare	23	31	..	..	71	10	Alston e Stewart, Inghilterra, 1930.
Polmon. lobare	25	10	..	..	33,3	28,5	Marginesu e Corda, Italia, 1921.
Polmon. lobare	21,2	34,7	..	..	54,1	19,1	America
Polmon. lobare	27,1	36,3	..	..	25	11,5	Inghilterra
Bronco-polm.	0	7	..	..	50	29,1	Inghilterra (Dalle statistiche di Langley).

Gli studi sui rapporti tra germi e andamento della malattia sono interessanti oltre che dal punto di vista batteriologico, anche da quello pratico. Nella convinzione dell'importanza dell'argomento, e in considerazione pure dello scarso numero di osservazioni eseguite sulla frequenza dei tipi di diplococco in Italia, in confronto a quanto si è fatto in altri paesi — ove la ricerca dei tipi è entrata nella pratica comune — ho creduto utile condurre una serie di ricerche in proposito. Ho rivolto quindi in particolar modo l'attenzione ai rapporti intercorrenti tra il tipo di pneumococco e la sintomatologia clinica, il decorso, la gravità e l'esito della polmonite nei varii periodi dell'anno.

Ricerche personali - Tecnica.

Le ricerche furono condotte sopra i malati che entrarono con diagnosi di polmonite nel I Turno Medico del R. Arcispedale di S. Maria Nuova (Direttore: Prof. Ernesto Signorelli). La parte batteriologica fu eseguita nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università (Direttore: Prof. Bindo De Vecchi).

Il periodo da me preso in esame fu dal marzo 1931 al marzo 1932; in quest'anno i malati entrati nel Turno medico con diagnosi di polmonite franca furono più di cento, ma i casi nei quali fu possibile il ritrovamento del diplococco nell'escreato furono 85. Negli altri polmonitici per ragioni tecniche o per altra causa la ricerca fu negativa.

Tra i casi da me osservati vi fu un certo numero di malati di broncopolmonite a focolai confluenti pseudolobare, e furono da me presi ugualmente in considerazione, data la positività del reperto del pneumococco nell'escreato. Poichè lo scopo delle mie ricerche era etiologico e clinico, e non terapeutico, ho creduto di adottare una tecnica più lenta, ma che desse maggiori garanzie di esatti resultati. Insisto tuttavia sul fatto che a scopo diagnostico e terapeutico la ricerca del tipo può essere eseguita con la massima semplicità e rapidità, sì da conoscere il tipo di pneumococco mezz'ora dopo il prelevamento del materiale infetto, escreato, sangue, pus, ecc. (1).

La tecnica da me usata fu la seguente: a un topino bianco, previa rasatura di peli e pulizia della cute, veniva fatto un piccolo taglio nella pelle del dorso, poco sopra la base della coda; attraverso al taglio veniva introdotta nel sottocutaneo un'ansa di vetro portante un piccolo blocchetto di escreato, e l'ansa veniva strisciata sotto la cute del dorso. Il taglio veniva chiuso con una goccia di collodione. Gli animali, in caso di positività, venivano a morte per setticemia diplococcica da 16 ore fino a 4 giorni dopo l'iniezione, secondo la virulenza del germe e la carica batterica, necessariamente variabile. I topi moribondi o morti da poco venivano fissati su di una tavoletta e aperti; prelevata con le cautele della sterilità una goccia di sangue dal cuore questa veniva inoculata in un tubo di brodo o di acqua

---

(1) Indicazioni tecniche si troveranno in Blake, Armstrong, Bullowa e Schumann, Cope e Howell, Cecil e Plummer, Logan e Smeall. Metodi per la ricerca pratica del tipo anche senza la virulentazione del germe col passaggio negli animali, sono dati da Mitchell e Muns, Krumwiede, Oliver, Kohn, Sabin, Calder. Noto che secondo la maggioranza degli AA. non è assolutamente indispensabile per l'agglutinazione l'avere il diplococco in cultura pura.

peptonata (1). Quando la cultura aveva raggiunto un modico intorbidamento (8-24 ore), eseguivo l'agglutinazione al microscopio mediante i sieri agglutinanti, favoritimi dall'Istituto Rockefeller.

Nelle cellette di porta-oggetti a goccia-pendente veniva posta una goccia della cultura e una goccia di siero, puro o diluito; l'osservazione al microscopio mostrava l'agglutinazione positiva subito o al più dopo 5 minuti di riposo in termostato di 37°. In un piccolo numero di casi l'agglutinazione si mostrava positiva completa per un tipo, e debolmente positiva per un altro tipo; questa doppia positività avveniva spesso per i tipi II e III. Credo che si tratti in tali casi di agglutinazioni di gruppo, piuttosto che di associazione nello stesso individuo di tipi diversi, come afferma la Clough. Usando sieri in diverse diluizioni si può confermare la positività per un solo tipo.

Fenomeno invece diverso è l'agglutinazione completa per due e talora tre tipi, che ho osservato avvenire nelle culture vecchie attenuate; questo fenomeno è certamente dovuto ad una perdita della tipo-specificità dei caratteri del pneumococco, dovuta alla sua attenuazione. Tornerò più oltre sull'argomento.



Non ho potuto osservare nei germi dei quattro tipi differenze morfologiche apprezzabili negli strisci colorati. Neppure ho potuto osservare negli organi dei topi morti di setticemia alterazioni evidenti. Il tumore di milza, che si nota talora nel topo, non è in rapporto al tipo in modo chiaro: lo si osserva talvolta nei topi che hanno resistito all'infezione per lungo tempo; ma ho potuto constatare che tutti i tipi di diplococco possono provocarlo. Lo scarso numero di topi morti con tumore di milza m'impedisce di trarre delle conclusioni circa la maggior capacità di un dato tipo a provocarlo.

Il pneumococco tipo III dà quasi nella totalità dei casi la morte del topo in meno di 36 ore; raramente l'animale iniettato con questa varietà estremamente tossica supera i due giorni di vita. Il meno pericoloso per il topo sembra essere il tipo II, che talora permette la vita dell'animale oltre il terzo giorno. Naturalmente il tempo di sopravvivenza dell'animale all'inoculazione è legato, oltre che alla virulenza del germe, anche alla quantità di materiale iniettato.

Frequenza relativa dei tipi di diplococco.

Degli 85 individui colpiti da polmonite da me osservati nei quali ho avuto la positività per il pneumococco ho raccolto le notizie anamnestiche utili e osservato l'andamento clinico della malattia. Riunisco in tabelle, per chiarezza e brevità di esposizione, i dati raccolti.

(1) Mi è sembrato un terreno molto opportuno per il diplococco l'acqua peptonata con aggiunta di poco glucosio. Secondo Wright piccole quantità di glucosio (0,2 %) facilitano lo sviluppo del pneumococco, mentre un eccesso conduce all'autolisi per aumento dell'acidità del mezzo. Il terreno da me usato era così composto: peptone di Whitte gr. 10, glucosio gr. 1, cloruro di sodio gr. 2,5, acqua di fonte cmc. 500.

TABELLA C. — *Frequenza dei tipi di pneumococco (%).*

Tipo I	29,5
Tipo II	24,3
Tipo III	18,9
Gruppo IV	27,3

Non vi è quindi gran diversità di frequenza tra un tipo e l'altro nella polmonite franca. Ma le cifre sulla frequenza dei tipi vanno prese con molta larghezza, e credo che sia inopportuno trarne delle conclusioni circa la maggior diffusione di un tipo in un paese. Le variazioni nella percentuale delle malattie causate da un dato tipo di pneumococco hanno la loro base nella diversità del periodo annuale preso in esame. Già il Banti aveva notato come nei varii anni e nei diversi periodi di uno stesso anno, si trovassero con maggior frequenza diplococchi appartenenti ad un dato gruppo, mentre altri gruppi non erano affatto rappresentati o lo erano scarsamente; e come alla prevalenza di un gruppo fosse legata la prevalenza di un particolare genere di decorso clinico.

Ho creduto opportuno di suddividere i casi di polmonite da me studiati in varii periodi; il primo periodo corrisponde alla buona stagione, dal marzo a tutto il settembre 1931, periodo nel quale le polmoniti si presentarono assai scarse, come casi sporadici e con caratteri diversi; l'altro periodo è invece quello della stagione cattiva, da ottobre al febbraio successivo, con grande quantità di polmoniti. Questo secondo periodo l'ho suddiviso in altri due, perchè nei mesi di gennaio e febbraio 1932 si è potuto constatare una specie di riaccensione epidemica, se così si può considerare, di polmonite con speciali caratteri di decorso e sintomatologia. Si trattava di malati che presentavano per qualche giorno prodromi morbosi a tipo influenzale (dolori vaghi articolari, malessere, arrossamento della faringe, tosse secca, lievi elevazioni termiche); scoppiava poi la polmonite, con febbri elevate, ma con reperto obbiettivo e con decorso spesso anomali (polmoniti centrali, migranti, talora abortive dopo soli 3-4 giorni); ma che non si trattasse di broncopolmonite influenzale lo hanno dimostrato le autopsie, purtroppo piuttosto numerose, che dettero sempre il reperto anatomo-patologico della polmonite franca.

TABELLA D. — *Frequenza delle polmoniti nei varii periodi dell'anno (%).*

PERIODO	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Gruppo IV
Marzo-settembre 1931	28,6	28,6	23,8	19,0
Ottobre-dicembre 1931	27,6	31,0	17,3	24,1
Gennaio-febbraio 1932	23,1	15,4	19,2	42,3

Come risulta dalla tabella D, nel gennaio-febbraio 1932 si ebbe una predominanza delle polmoniti da gruppo IV: 42,3 % invece del 24,1 e del 19 % degli altri due periodi.

Tutte le polmoniti date dal gruppo IV in quel periodo presentarono la sintomatologia atipica sopra descritta. Invece nel periodo ottobre-dicembre 1931 la prevalenza fu soprattutto per i primi due gruppi, causa del massimo numero delle polmoniti a sintomatologia tipica e a decorso normale.

Ho tracciato questa divisione in periodi per dimostrare la notevole prevalenza di un tipo in ogni stagione, e l'influsso del periodo osservato sulle cifre dalla frequenza percentuale dei tipi di pneumococco.

DIVERSITÀ DI EFFETTO DEI TIPI DI DIPLOCOCCO - MORTALITÀ - COMPLICAZIONI.

Un altro scopo ha la divisione in periodi, ed è quello di render chiaro come esista senza dubbio una rispondenza tra il tipo di diplococco causa della polmonite da un lato e i sintomi e il decorso della malattia dall'altro. Ho già ricordato come le opinioni dei ricercatori siano controverse su questo punto.

In base alle mie ricerche posso concludere che non si può osservare, è vero, una costanza d'effetto morboso di ciascun tipo di diplococco: ed è ovvio, dipendendo il decorso della polmonite da troppi altri fattori occasionali insiti all'individuo colpito. Ma d'altro canto vi è una chiara corrispondenza tra il tipo di pneumococco e l'andamento generale della malattia, la sua gravità, la presenza o meno di complicazioni, la mortalità. Ad esempio, lo studio della mortalità in rapporto a ciascun tipo di diplococco dà chiarissimi resultati.

La mortalità generale nei casi da me osservati è del 27,1 %: cifra molto alta, e legata certamente alle condizioni particolari dei malati che entrano nei turni ospitalieri.

TABELLA E. — *Mortalità in rapporto a ciascun tipo (%).*

Tipo I	20,0
Tipo II	23,8
Tipo III	56,2
Gruppo IV	17,3

Come si vede, vi è una prevalenza enorme di morti prodotte dal tipo III: in più della metà dei casi mortali la polmonite era causata da questa varietà. L'osservazione dei malati di polmonite da tipo III mostrò, anche nei casi terminati con guarigione, una estrema gravità del decorso, con prevalenza dei fenomeni tossici, prostrazione intensa, delirio che talora portò a veri fatti amenziali, stato asfittico grave e non sempre in rapporto con la quantità di parenchima polmonare invaso dal processo. La morte di solito avvenne tra il 4° e il 7° giorno di malattia, con fenomeni asfittici. La maggior tossicità si esplicò anche sugli animali da esperimento, come si è visto.

Invece per i tipi I e II il decorso in genere fu più mite, e corrispose, specialmente per il primo, al decorso della polmonite classica, con crisi in 7ª-8ª giornata. Non è detto che in qualche caso non si possa avere un decorso atipico anche nelle polmoniti causate dai primi due tipi di pneumococco, ma è l'eccezione. I casi mortali da tipo I sono spesso dovuti a insufficienza cardiaca acuta, in periodo di crisi o subito dopo questa; meno spesso si ha morte da asfissia, senza crisi, come avviene di regola per il tipo III. Il tipo II, relativamente benigno, è causa però del 40 % delle complicazioni postpneumoniche.

Ho già accennato alla suddivisione del tipo II di diplococco, per opera di Avery, in due sottotipi: in un certo numero di casi ho usato la tecnica indicata da Blake per distinguere il tipo II tipico dal II atipico, tecnica che consiste nell'usare siero agglutinante II diluito 1:20. Il tipo II tipico ag-

glutina, oltrechè col siero puro, anche col diluito, mentre l'atipico soltanto col siero puro. Ma non ho potuto notare, nei casi di tipo II atipico da me osservati, una differenza di decorso della polmonite; come vorrebbe la Clough, che attribuisce al II tipico una maggiore benignità (1).

Della sintomatologia delle polmoniti da gruppo IV ho già parlato, ricordando l'epidemia del gennaio-febbraio 1932. Il tipo IV, osservato anche in altri periodi, dette in genere polmoniti a decorso atipico, ritardato o, meno spesso, abortivo; tale gruppo produsse spesso forme migranti, a reperto obbiettivo non comune. Ho osservato la presenza del pneumococco IV nella polmonite di un individuo salvato dall'annegamento, ed in vecchi cachettici: con tutta probabilità forme di origine autogena, cioè affezioni polmonari derivati da virulentazione di germi preesistenti nell'organismo. Inoltre il gruppo IV è la causa di gran lunga più frequente delle broncopolmoniti; assai meno comuni sono le broncopolmoniti da tipo II o III, rare quelle da tipo I (2).

Tabella F. — *Frequenza delle broncopolmoniti* (%).

Tipo I	7,1
Tipo II	14,3
Tipo III	14,3
Gruppo IV	64,3

***

Altre osservazioni ho potuto fare circa le complicazioni della polmonite in rapporto ai tipi; trattandosi di un piccolo numero di casi, sarebbe inopportuno trarne delle conclusioni generali. L'empiema postpneumonico nel 50 % dei casi fu dato dal gruppo IV, dai tipi II e III nel 25 % per ciascun tipo; mai dal tipo I. Invece osservai pleurite siero-fibrinosa postpneumonica in due casi da tipo I, e in due casi da tipo II. Otite e mastoidite da pneumococco consecutiva alla polmonite con congestione meningea, da tipo II (autopsia 1405). Meningite dopo una polmonite da tipo III (autopsia 1127). Endocardite metapneumonica constatata al tavolo anatomico: in un caso da tipo, II in un altro da tipo III (autopsie 738 e 1127). Pericardite da tipo II (autopsia 1202).

Tabella G. — *Frequenza delle complicazioni della polmonite* (%).

Tipo I	10
Tipo II	40
Tipo III	30
Gruppo IV	20

Altre osservazioni: l'*herpes labialis* sembra un appannaggio del tipo I: infatti il 71,4 % dei casi di polmonite con *herpes* sono dati da questo tipo di pneumococco; e solo il 28,6 dai tipi II e III; in nessun caso dal gruppo IV.

Nessuna conclusione posso trarre circa l'ittero, avendolo osservato con eguale frequenza nelle polmoniti causate dai primi tre gruppi; mai in quelle da gruppo IV.

(1) Ricordo che il tipo II atipico comprende i sottogruppi II-a, II-b, e II-x; che Schroder e Cooper considerano il II-a come tipo V, e gli attribuiscono una grande tossicità; gli AA. osservarono un'epidemia causata da questo tipo tra i bimbi di un collegio.

(2) L'osservazione concorda con l'opinione di molti AA. Già il Micheli aveva osservato il gruppo IV nella polmonite influenzale, come espressione della forma autogena dell'infezione.

Nelle autopsie di quattro polmonitici, tre morti in causa del tipo II, l'altro del tipo III, osservai tumore di milza (autopsie 738, 1311, 1405 e 1243).

Importanza della ricerca dei tipi di diplococco.

Dalle osservazioni sopra riportate risulta chiaramente che la ricerca dei tipi di pneumococco ha grande importanza prognostica, poichè può dare sin dal primo giorno della malattia un'idea dell'andamento che la polmonite assumerà in seguito; e ne deriva un utile indirizzo terapeutico. Inoltre data la diffusione sempre maggiore che anche in Italia va prendendo la sieroterapia della polmonite, la ricerca dei tipi assume un carattere di necessità quando a tal metodo di cura si voglia ricorrere. La ricerca dei tipi può essere di grande utilità negli studi epidemiologici. Le mie osservazioni sull'epidemia da gruppo IV, già riferite, provano una volta di più che quando la polmonite assume un carattere epidemico, il responsabile dell'epidemia è un solo tipo di germe. Quell'insieme di caratteri clinici comuni di una data epidemia che si suole indicare con l'espressione vaga di *genio epidemico*, è legato ad una specificità di agente batterico.

***

Importantissimo può essere l'esame dei tipi di pneumococco a chiarire i molteplici problemi legati alla patogenesi e alla diffusione del processo pneumonico nell'uomo. A questo proposito credo utile riportare qualche dato sulla questione controversa dei portatori sani di diplococco.

Già dal Pasteur si sapeva che i pneumococchi sono assai spesso presenti nella saliva degli individui sani; Park e Williams vi osservarono un pneumococco atipico, e lo identificarono con lo *streptococcus mucosus* Schottmüller, o meglio *streptococcus lanceolatus* var. *mucosus;* Dochez e Avery osservarono che diplococchi con i caratteri di quelli appartenenti al gruppo IV vivono nella bocca del 71,08 % degli individui normali; mentre il tipo III si trova solo nel 17,22 %, il II nell'11,20 %, il I nel 0,50 % (vedi anche Longcope, Meyer). I primi tre tipi si trovano più spesso nella bocca delle persone che sono state a contatto con polmonitici, e nella bocca dei polmonitici stessi, com'è naturale. Ma anche in questi ultimi durante la convalescenza il pneumococco ospite prevalente della bocca torna in breve tempo ad essere il gruppo IV. Osservazioni analoghe sono state fatte da Stillmann e da Logan.

Sydenstricker e Sutton in individui sani abitanti in una piantagione isolata osservarono che il 35 % aveva nella bocca il gruppo IV, il 22 % gli altri tipi, e il 43 % non aveva diplococchi; mentre negli abitanti di città o il 6 % presentava i tipi I, II, III. L'eccezionale quantità di individui portatori di diplococchi I, II e III nel primo caso è da riferirsi al fatto che si trattava di una collettività isolata, in cattive condizioni igieniche e colpita in modo abnorme da polmoniti; queste, in maggioranza date dai tipi I, II e III, erano a spese degli individui che da sani erano privi di diplococchi buccali.

Nel corso delle mie ricerche ho constatato che le polmoniti lobari derivarono solo nel 27,3 % dei casi dal gruppo IV; d'altra parte il gruppo IV produsse il 64,3 % delle broncopolmoniti. Aggiungendo a ciò che le forme sicuramente autogene (polmoniti da annegamento e dei vecchi cachettici) fu-

rono da gruppo IV, se ne può concludere che anche il diplococco ospite abituale della bocca di gran parte delle persone sane può penetrare nei polmoni, divenire virulento e dare la polmonite lobare, ma in un numero limitato di casi. Più spesso invece dà origine a broncopolmoniti. La polmonite franca è nel 72,7 % dei casi dovuta a diplococchi virulenti appartenenti ai primi tre tipi, e quindi con tutta probabilità di origine esogena, da inalazione.

Essendo il diplococco un germe di scarsa resistenza nell'ambiente esterno, si può, circa l'origine della polmonite franca, parlare di contagio immediato forse meno raramente di quanto non si ammetta di solito: le epidemie date da un solo tipo lo confermano. Però in un gran numero di casi la polmonite proviene da inalazione di diplococchi dell'ambiente.

Certo è che l'insorgenza della polmonite franca per opera di diplococchi ospiti abituali dell'individuo, e che ad un tratto per condizioni favorevoli si virulentano, è il caso di gran lunga meno comune.

Fondamento dei tipi di diplococco.

Considerate le notevoli differenze negli effetti prodotti dai varii tipi di diplococco, ci si domanda se i tipi siano delle specie o delle varietà diverse di germi, che per quanto simili pur tuttavia mantengono permanentemente le loro caratteristiche specifiche, o piuttosto se non si tratti di aspetti transitori di un solo germe, variabili sotto certe condizioni. Più particolarmente, è interessante conoscere se sia possibile la trasformazione di germi di un tipo in germi di un altro tipo.

Morgenroth, Berger e Engelmann in Germania, Reimann, Tillet, Stryker, Wolff, Stull, Dawson, Alloway in America hanno eseguito molte esperienze in proposito. Secondo le esperienze di Stryker la crescita di pneumococchi virulenti nel siero immune omologo genera una variazione della agglutinabilità sino a una vera reversione del tipo originale, che si può stabilizzare dopo passaggi negli animali. Secondo Reimann i pneumococchi virulenti (forme S di Griffith), coltivati ripetutamente in brodo contenente siero immune o bile, e divenuti perciò meno virulenti, divengono anche meno tipo-specifici; sembra che appaia nelle culture così trattate un certo numero di germi non specifici al tipo; se l'attenuazione è prolungata per un certo tempo, diviene impossibile il ritorno dei germi al loro tipo primitivo. Secondo Tillet l'immunizzazione degli animali con forme attenuate (forme R di Griffith) di diplococchi tipo I e II, produce immunità attiva anche contro il tipo III.

Ho già ricordato come nel corso delle mie ricerche abbia potuto osservare spesso un'agglutinabilità per diversi sieri; aggiungo che spesso le culture attenuate per l'età vennero agglutinate da tutti i sieri indifferentemente, in maniera analoga a quanto osservò la Clough. Essa, avendo ottenuto da vecchie culture dei pneumococchi agglutinabili con tutti i sieri, credette che queste fossero le forme primitive, relativamente indifferenziate, dalle quali sorgono i tipi fissi.

Ma a interpretare tali fenomeni è assai più convincente l'opinione di Morgenroth e della sua scuola: la diminuzione della virulenza provoca sempre una profonda alterazione della struttura biologica del germe, ed è inopportuno affermare una variazione del tipo originale, quando si tratta di germi profondamente alterati.

Molto più valore hanno le recenti ricerche di Avery e Dubos, che hanno trovato un enzima capace di decomporre i polisaccaridi (emicellulose) costituenti la capsula del diplococco tipo III. L'enzima (derivante da un blasto-

micete mobile, aerobico, sporigeno) è strettamente tipo-specifico: non attacca i polisaccaridi capsulari dei tipi I e II. L'azione dell'enzima è tipo-specifica pure in vivo, poichè protegge il topo contro l'infezione da tipo III virulento. Sembra quindi derivi da queste esperienze che la specificità del tipo è legata alla composizione chimica della capsula del diplococco; e ciò spiegherebbe anche la ragione della variabilità del tipo dei diplococchi nelle culture, ove questi non hanno capsula. Ricerche analoghe sono dovute a Tillett, Heidelberger e Avery, Goodner e Coll., Enders.

Tali ricerche, tuttora in evoluzione, hanno grande valore; tuttavia, se anche il fondamento della divisione in tipi dei diplococchi può esser discusso, è indubbia la loro diversità di azione morbosa; e spero che le mie osservazioni contribuiscano alla diffusione della tecnica semplice e rapida della ricerca dei tipi di diplococco; ricerca che può dare notevoli resultati sulla etiologia, patogenesi ed epidemiologia della polmonite, e utili indicazioni per la prognosi e la terapia.

⁂

Rivolgo i più vivi ringraziamenti al prof. Ernesto Signorelli per l'indirizzo pòrtomi in queste ricerche; e al prof. Rufus Cole che mi ha gentilmente favorito i sieri specifici.

RIASSUNTO.

L'A.. rivendica al Banti il merito di aver per il primo distinto delle varietà del diplococco lanceolato e di averle messe in rapporto con la sintomatologia clinica e l'andamento epidemiologico della polmonite. Ricorda le precedenti ricerche sui tipi del pneumococco e confronta tra di loro le statistiche della frequenza dei tipi. Passa poi a descrivere le ricerche personali, eseguite su 85 casi di polmonite, nei quali fu rilevato il tipo di pneumococco mediante l'agglutinazione su culture virulentate col passaggio nel topo. Risulta fra l'altro confermato che i tipi I e II dànno il maggior numero di polmoniti tipiche; che il tipo III produce una polmonite gravissima, seguìta da morte in più della metà dei casi; che il tipo IV si riscontra per lo più nella broncopolmonite. Osserva una epidemia di polmonite, data dal tipo IV, con caratteri particolari. Note sull'andamento della malattia e sulle complicazioni in rapporto ai tipi. L'A. insiste sull'importanza della ricerca dei tipi, di tecnica semplicissima, oltre che a scopo prognostico e come indirizzo alla terapia, anche per chiarire la patogenesi della polmonite. Osservazioni sull'epidemiologia: il genio epidemico è legato ad una specificità di agente bacterico. Il problema dell'essenza dei tipi: se questi siano varietà di germi oppure aspetti differenti di un solo germe, mutabili in varie condizioni.

BIBLIOGRAFIA.

ADLER. *Ueber Pn.-typen und Pn.-Immunität.* Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskr., 101, 1923.
ALLOWAY. *The transformation « in vitro » of R pn. into S forms, ecc.* Journ. of exp. Med., 55, 1932.
ALSTON a. STEWART. *Incidence of the serological types of the pn. in lobar pneumonia.* Brit. med. Journ., 1930.
ARMSTRONG. *The serological characters of disease-producing pn.* Ibid., 1921.
ID. *A swift and simple method for deciding pn. « tipe ».* Ibid., 1921, e anche: Brit. Journ. of exper. pathol., 3, 1922.
AVERY. *The occurrence of carriers of disease-producing types of pn.* Journ. of exp. Med., 22, 1915.
ID. *A further study, ecc.* Ibid.

Avery a. Dubos. *The protective action of a specific enzyme against type III pn. infection in mice.* J. of exp. Med., 54, 1931.

Avery a. Tillet. *Anaphylaxis with the type-specific carbohydrates of pn.* Ibid., 49, 1929.

Banti. *Sull'etiologia delle pneumoniti acute.* Lo Sperimentale, 1890.

Id. *Sopra alcune localizzazioni extrapolmonari del diplococco lanceolato capsulato.* Arch di anatomia normale e patologica, 5, 1890.

Barton. *Pn. types in far South.* New Orleans med. a. Surg. Journ., 83, 1931.

Bauer a. Clair. *Pn. types in acute mastoiditis and « primary » pn. meningitis.* Journ. of Amer. Med. Assoc., 90, 1928.

Berger u. Engelmann. *Ueber Aenderungen des serologischen Typus bei einem Pn.* Klin. Woch., 5, 1926.

Besançon et Griffon. *Pouvoir agglutinatif du serum dans les inféctions expérimentales et humaines à pn.* C. R. de la Soc. de Biologie, 49, 1897, e anche: Annales de l'Inst. Pasteur, 14, 1900.

Blake. *Methods for the determination of pn. types.* J. of exp. med., 26, 1917.

Blake a. Cecil. *Studies on experimental pneumonia.* Ibid., 31, 1920.

Buerger. *Studies of the pn. and allied organisms with reference to their occurrence in the human mouth.* Ibid., 7, 1905.

Bullowa. *Pn. pneumonias and their control.* Med. a. Surg. yearbook, Phys. Hosp., 46. 1929.

Bullowa a. Schuman. *A rapid method for using the Sabin slide microscopic test.* Amer. Journ. of Publ. Healt, 20, 1930.

Bürgers u. Herz. *Ueber das Vorkommen der verschiedenen Pn. Typen.* Zentr. f. Bakt, Parasiten. u. Infectionskr., Abt. I, 91, 1924.

Calder. *Microscopic method of typing pn. by use of stained organismus.* Journ. of Amer. med. Ass., 42, 1931.

Cecil a. Blake. *Studies on experimental pneumonia, VII.* Journ. of exp. Med., 32, 1920.

Cecil a. Plummer. *Pn. type I pneumonia.* Journ. of Amer. med. Assoc., 95, 1930.

Id. *Pn. type II pneumonia.* Ibid., 98, 1932.

Chapin. *Pn. infections, their types and relations to sex, age, race, season and the cause of the disease.* Ayer Clin. Labor. Bull., 1925.

Chickering. *Agglutination phenomena in lobar pneumonia.* Journ. of exp. med., 20, 1914.

Christensen. *Sur le classement par types des pn., par fixation du complément après absorption.* C. R. de la Soc. de Biologie, 86, 1922.

Id. *Studi sui tipi di pn.* Copenhagen, Busk, 1923, in danese; ampia recensione in Kongresszentralblatt f. inn. med., vol. 28.

Clough. *A study of the incidence of pn. isolated from acute lobar pneumonia and other infections, ecc.* Boll. of Johns Hopkins Hosp., 28, 1917.

Id. *A studi of pn. reactions with antipn. sera of types I, II and III, ecc.* Journ. of exper. med., 30, 1919.

Cole. *The neutralisation of antipn. immune bodies by infected exudates and sera.* Ibid., 26, 1917.

Id. *Acute pulmonary infections.* De Lamar Lectures, Baltimora, 1928.

Cole a. Dochez. *Report of studies on pneumonia.* Transact. of the Association of Amer. Phys., 28, 1913.

Cole a. Moore. *The production of antipn. serum.* Journ. of exp. med., 26, 1917.

Collins. *The application of the reaction of agglutination to the pn.* Ibid., 7, 1905.

Cooper, Edwards a. Rosenstein. *The separation of types among the pn. hitherto called group IV.* Ibid., 49, 1929.

Cooper, Rosenstein, Walter a. Peizer. *The further separation of types among the pn. hitherto included in group IV, ecc.* Ibid., 55, 1932.

Copf a. Howell. *Local skin reactivity to « filtrates » of pn.* Journ. of infectious diseases, 68, 1931.

Cowan, Cruickshank e collaboratori. *Treatement of lobar pneumonia by Felton's serum.* Lancet, 219, 1930.

Cruickshank. *Serological typing of pneumonia.* Glaskow med. Journ., 115, 1931.

Dawson. *The trasformation of pn. types.* Studies from the Rockfeller Inst., 73, 1931.

Declich. *Contributo alla diagnosi differenziale dei vari tipi di pn.* Biochim. e terap. sperim., 9, 1922.

Dible. *Pn. infections: the bacteriological aspect.* Lancet, 206, 1924.

Dochez a. Avery. *Varieties of pn. and their relation to lobar pn.* Journ. of. exper. med., 21, 1915.

DOCHEZ a. GILLESPIE. *A biologic classification of pn. by means of immunity reactions.* Journ. of Amer. Med. Assoc., 61, 1913, e Studies from the Rockfeller Inst., 19, 1914.
DUBOS a. AVERY. *Decomposition of the capsular polysaccharide of pn. type III by a bacterial enzyme.* Journ. of exper. Med., 54, 1931.
ENDERS. *A note on the specific agglutination of pn. types I, II a. III.* Ibid., 55, 1932.
FILIPPINI. *I nuovi studi sulla polmonite.* Policlinico, Sez. prat., 25, 1918.
FOÀ. *Sulle differenti proprietà biologiche che presentano talune varietà di diplococco lanceolato capsulato.* Atti della R. Accad. dei Lincei, 290, 1893.
GASKELL. *Pathogenic values of pn. types, ecc.* Journ. of Path. a. Bact., 31, 1928.
GILLESPIE. *The acid agglutination of pn.* Journ. of exper. med., 19, 1914.
GONZALEZ. *Essai de classification des pn au Chili.* C. r. Soc. de Biologie, 105, 1930.
GOODNER, DUBOS a. AVERY. *The action of a specific enzyme upon the dermal infection of rabbit with type III pn.* Journ., of exper. Med., 55, 1932.
GRIFFITH. *Serological types of pn. in lobar pneumonia.* Lancet, 20, 1921.
ID *Significance of pn. types.* Journ. of Hyg., Cambridge, 27, 1928.
GUNDEL u. SCHWARZ. *Ueber die Typendifferenzierung u. Epidemiologie der Gruppe X der Pn.* Ztschfr. f. Hyg. u. Inf., 113, 1932.
HABBE. *Zur Bakteriologie bei Lungentzündungen des Menschen.* Deutsche med. Woch., 55, 1929.
HALLEMANN u. KÄHLER. *Ueber die Typeneinteilung der Pneumonie und ihre Behandlung mit serum.* Klinische Woch., I, 1930.
HEIDELBERGER a. AVERY. *The soluble specific substance of pn.* Journ. of exp. Med., 7, 1905.
HINTZE u. PETER. *Rassenbildung bei pn.* Münchener Med. Woch., 68, 1921.
HISS. *A comparative study of pn. and allied organisms.* Journ. of exp. Med., 7, 1905.
JAMISON a. BREWSTER. *Lobar pneumonia type II, ecc.* New Orleans Med. e Surg. Journ., 81, 1928.
KOHN. *Rapid pn. type determination in lobar pneumonia, ecc.* Journ. of Amer. Med. Assoc., 84, 1925.
KRUMWIEDE a. NOBLE. *A rapid method for the production of precipitin from bacteria: an attemp to apply it to the determination of the type of pn. in sputum.* Journ. of Immunology, 3, 1918.
KRUMWIEDE a. VALENTINE. *Determination of the type of pn. in the sputum of lobar pneumonia.* Journ. of Americ. Med. Association, 70, 1918.
LANGLEY. *The treatment of acute pn. infections of the respiratory tract.* Lancet, 206, 1924.
LISTER. *Specific serological reaction with pn. from different sources.* South African Inst. of Med. Res., 10, 1917.
LOGAN. *A study of the pn.- und strepto groups in their relation to influenza.* Brit. Med. Journ., I, 1924.
LOGAN a. SMEALL. *Direct method of typing pn.* Ibid.
LONGCOPE a. FOX. *A comparative study of pn. a streptococci, ecc.* Journ. of exp. Med., 7, 1905.
LORD a. NYE. *Studies of the pn.* Ibid., 25, 1922.
MALLOCH. *A study of pneumonias and types of pn.* Quart. Journ. of Med., 15, 1922.
MARGINESU e CORDA. *Studi sui pn.* Policlinico, Sez. med., 30, 1923.
MC COY, HASSELTINE, WADSWORTH a. KIRKBRIDE. *A report on pn. inoculation in N. Y. State institutions.* Journ. of Amer. Med. Assoc., 79, 1922.
MATHERS. *The varieties of pn causing lobar pneumonia, ecc.* Journ. of infectious dis., 17, 1915.
MEYER. *Types of pn. in the throats of one hundred normal persons.* Journ. of Americ. Med. Assoc., 75, 1920.
MICHELI. *Sull'influenza.* Policlinico, Sez. med., 1920.
MITCHELL. *The types of pn. in infants and children.* Penns. med. Journ., 20, 1916-17.
MONSERRAT. *Pneumonia among Filipinos travelling in the steerage.* Journ. Philippine Isl. Med. Assoc., 10, 1930.
NEUFELD. *Ueber die Agglutination der pn., ecc.* Zeitschrift f. Hyg. u. Infectionskr., 40, 1902.
NEUFELD u. HÄNDEL. *Ueber Herstellung u. Prufung von Antipn.-Serum, ecc.* Zeitschrift f. Immunitätsforsch., 3, 1909.
ID. *Zur Frage der Serumtherapie der Pneumonie, ecc.* Berliner Klin. Woch., 49, 1912.
ID. *Pneumokokken.* In: KOLLE-WASSEMANN. Handb. der pathog. Mikrorganismen, Jena, Fischer, 1912.

Nicolle et Debains. *Etudes sur le pn. 11 Mem: Races du pn.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 34, 1920.
Nobécourt, Paraf et Bonnet. *Recherches épidemiologiques sur les affections à pn. du nourisson.* Presse Méd., 28, 1920.
Norris a. Pappenheimer. *A study of pn. and allied organisms in human mouths and lungs after death.* Journ. of exp. Med., 7, 1905.
Oliver. *A rapid method of pn. typing.* Journ. of infectious dis., 27, 1920; e anche: Ibid., 29, 1921.
Olmstead. *An antigenic classification of the group IV pn.* Journ. Immunol., 2, 1917.
Park. *Significance of the types of pn. on pneumonia.* Journ. of Amer. Med. Assoc., 92, 1929.
Park a. Williams. *A study of pn.* Journ. of exp. Med., 7, 1905.
Patterson a. Williams. *Studies in respiratory infections in Southern Australia.* Journ. of Path. a. Bact., 25, 1922.
Pontano. *Tipi di pn. in Italia.* Annali d'Igiene, 32, 1922.
Raia, Plummer a. Schulz. *New type of pn. in pneumonias of children.* Amer. Journ. Dis. Child., 42, 1931.
Reimann. *Variations in specificity and virulence of pn. during growth in vitro.* Journ. of exp. Med., 41, 1925.
Id. *The occurrence of degraded pn. in vivo.* Ibid., 45, 1927, e anche: Ibid., 49, 1929.
Rockefeller Institute Monograph. *Acute lobar pneumonia, its prevention and serum treatment,* n. 7, 1917.
Rosenow. *Transmutations within the strept.-pn. group.* Journ. of infectious diseases. 14, 1914.
Royal Infirmary - Edimburgh (The Physician to the). *A report on lobar pneumonia treatment, ecc.* Lancet, 219, 1930.
Sabin. *The microscopic agglutination test in pneumonia; its application to rapid typing, ecc.* Journ. of infectious dis., 46,1930.
Sacquépée. *Les types de pn., ecc.* C. R. de la Soc. de Biologie, 85, 1921.
Schiemann. *Die Beziehungen zwischen Typenspezifizität, Virulenz u. Pathogenität bei Pn.* Z. Hyg., 110, 1929.
Schroder a. Cooper. *An epidemic of colds, bronchitis a. pneumonia due to type V pn.* Journ. of infectious dis., 46, 1930.
Stillmann. *A contribution to the epidemiology of lobar pneumonia.* Journ. of exp. Med., 24, 1916, e anche: Ibid., 26, 1917.
Id. *A study of atypical type II pn.* Ibid., 29, 1919.
Strumia. *Sui tipi di pn. dominanti nelle polmoniti del 1920 a Torino.* Arch. per le Scienze mediche, 44, 1921.
Stryker. *Variation in the pn. induced by growth in immune serum.* Journ. of exp. Med., 24, 1918.
Sutliff a. Finland. *Antipn. immunity in individuals of different ages.* Journ. of exp. Med., 55, 1932.
Sutton a. Sevier. *A study of the bacteriaemia in lobar pneumonia.* Bull. of John Hopkins Hosp., 28, 1917.
Sydenstricker a. Sutton. *An epidemiological study of lobar pneumonia.* Ibid.
Thomsen e Christensen. *Sulla conoscenza dei tipi di pn.* Hospitalstidende, 63, 1920, in danese; traduzioni in C. R. Soc. Biol., 84, 1921; e in Acta Medica Scandinavica, 54, 1921.
Tillet. *Studies on immunity to pn. mucosus (type III).* Journ. of exp. Med., 45, 1927; 46, 1927; 48, 1928.
Truche et Cotoni. *Etudes sur le pn.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 27, 1913.
Urquhart. *Serological and morphological characteristics of the pn., ecc.* Lancet, 201, 1921.
Whitte. *Further observations on pn. infections.* Brit. Med. Journ., 1929.
Wolff. *Untersuchungen über die Strepto-Pn. in ihren Beziehungen zu einander und zum Wirtsorganismus.* Virchow's Arch., 244, 1923.
Wollstein a. Benson. *Types of pn. found in the pneumonias of infants and young children.* Amer. Journ. Dis. Child., 12, 1916.
Yoshioka. *Untersuchungen über pn.-immunität.* Zeitschrift f. Hyg. u. Infectionskr., 96. 1922; 97, 1923.
Yu. *Beitrag zur Differenzierung der Pn.* Zentralbl. f. Bacter., Parasitenk. u. Infectionskrank., Abt. I, orig., 90, 1923.

II.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA - ROMA - SALA S. CARLO GENGA.

Distrofia adiposo-genitale famigliare ed alterazioni craniche.

(Contributo allo studio dei rapporti fra sindromi neuro-ipofisarie e particolari aspetti radiologici del cranio)

per il prof. TOMMASO LUCHERINI, primario medico e libero docente.

Dopo che Claude e Lhermitte prima (1917) e Camus e Roussy qualche anno dopo (1922) in seguito a classiche osservazioni ed indagini sperimentali dimostrarono che alcune particolari sindromi nervose non erano dovute ad alterazioni dell'ipofisi, ma dei centri neuro-vegetativi del *tuber cinereum* e dell'*infundibulum*, una enorme congerie di materiale di osservazioni e di studi è venuta a revisionare la fisiologia e la fisiopatologia del sistema diencefalo-ipofisario, ed a gettare nuova luce sul capitolo delle sindromi cliniche neuro-ipofisarie. Non ritengo opportuno ricordare le varie teorie e le indagini anatomo-patologiche, cliniche e sperimentali, che sono servite a dimostrare che fra la ipofisi e i centri ipotalamici esistono non solo connessioni anatomiche, ma correlazioni funzionali, influenzandosi reciprocamente, tanto che la maggior parte degli autori oggi con una concezione patogenetica unitaria, ritiene l'intero complesso diencefalo-ipofisario responsabile delle varie sindromi morbose a seconda del punto di localizzazione e della entità della lesione. Il sistema tubero-infundibulo-ipofisario infatti presiede a svariati meccanismi funzionali (metabolismo idro-salino, dei lipidi, degli idrati di carbonio, funzione di crescenza, funzione sessuale, azione circolatoria e sulle fibre liscie, azione dinamo-specifica); ed una lesione in qualunque punto di tale sistema, alterando uno o più processi funzionali può determinare l'insorgenza di sindromi ipofisarie solitarie od associate.

Fra le sindromi neuro-ipofisarie quella che in particolare ci interessa in questa nota, è la cosidetta distrofia adiposo-genitale tipo Froehlich dovuta ad una alterazione dei centri regolatori del metabolismo dei grassi. Come per le altre sindromi ipofisarie così pure per questa si sono presentati gli stessi complessi problemi fisio-patologici tendenti a studiare ed a fissare i rapporti tra ipofisi in toto o con le singole sue porzioni (pars anterior, pars intermedia, pars posterior) ed i centri ipotalamici. Naturalmente però per quanto oggi numerose esperienze ed osservazioni cliniche hanno dimostrato che la regione infundibulo-tuberale presiede al metabolismo dei grassi, pur tuttavia non mancano autori che sostengono nello svolgimento del ricambio dei lipidi l'importanza della ghiandola ipofisaria. E l'accordo manca anche nello stabilire quale porzione dell'ipofisi sia interessata nel determinismo della distrofia adiposo-genitale. Così alcuni ritengono che sia responsabile il lobo anteriore (Kraus, Schiff, Gottlieb Aschner, Bauer, ecc.); altri il lobo posteriore (Veit, Fischer); altri la pars intermedia (Biedl e Zondek). Ma in Italia Pende con una concezione eclettico-unitaria sostiene che è impossibile una separazione funzionale assoluta tra le varie parti dell'ipofisi e ritiene che la distrofia adiposo-genitale, come anche il diabete insipido possono essere dovute ad alterazioni sia dei centri neuro-vegetativi ipotala-

mici, che dell'ipofisi. E Di Guglielmo nel suo lavoro di revisione delle sindromi neuro-ipofisarie conclude che la teoria patogenetica più attendibile della distrofia adiposo-genitale è quella fondata su un danno della collaborazione tra ipofisi e centri diencefalici.

Il caso che ho l'occasione di pubblicare è di notevole interesse perchè non solo offre delle particolarità degne di nota, ma sopratutto perchè si presta sotto il punto di vista patogenetico allo studio dei rapporti tra distrofia adiposo-genitale e particolari alterazioni craniche.

S. Pietro, di anni 21; celibe; falegname.

Anamnesi remota. — Padre vivente, ma sofferente di diabete mellito da circa 12 anni. Madre morta all'età di 45 anni pare per tumore dell'intestino (?). Il padre af-

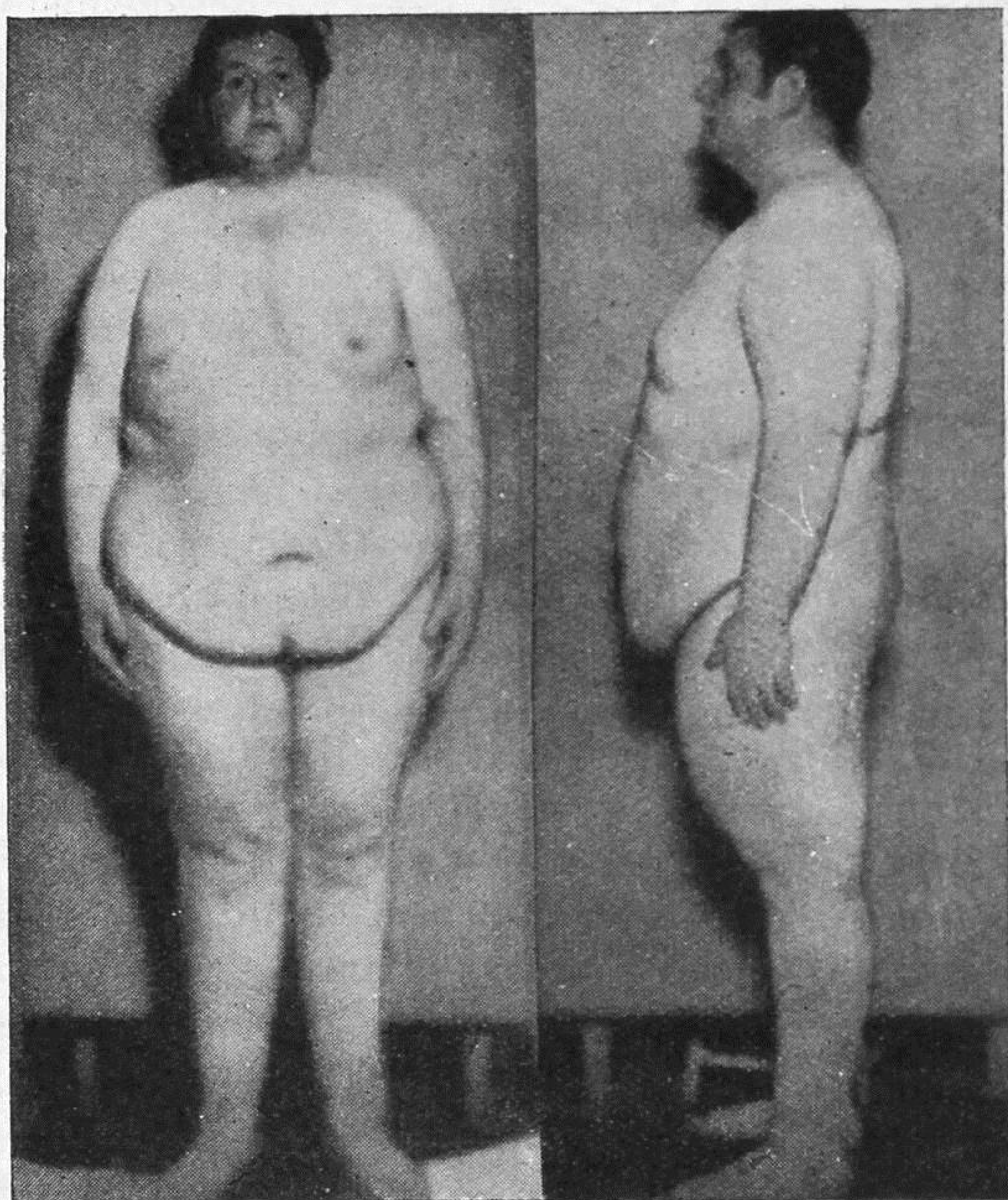


Fig. 1.

ferma di non essere stato mai forte bevitore. La madre non ha mai avuto aborti; nulla di speciale nei collaterali. Otto sono tra fratelli e sorelle viventi; Pietro è il sesto figlio nato a termine; ha avuto una sorella morta al manicomio all'età di 27 anni per malattia mentale imprecisabile. Il paziente è modico bevitore, ma non fumatore. Dice di non aver mai avuto malattie venereo-luetiche. Nulla di particolare nei precedenti personali dell'ammalato sino all'età di nove anni, epoca fino alla quale, a detta anche dei famigliari, ha avuto uno sviluppo somatico regolare con scarso pannicolo adiposo. Dopo il nono anno è andato progressivamente ingrassandosi (a 12 anni pesava già 70 chili) sino all'età di circa 17 anni in cui aveva raggiunto il peso di 135 Kg. Da tale epoca il peso è rimasto pressochè invariato. Non ha mai avuto in passato malattie acute febbrili degne di importanza. L'intelligenza è stata sveglia ed ha lavorato sempre ma con svogliatezza. Un anno fa ebbe enterocolite acuta con scariche diarroiche miste a muco e sangue, che durò poco più di una settimana e guarì senza alcuna cura speciale.

Anamnesi prossima. — Il giorno 8 agosto 1932 ebbe improvvisamente dolori addominali accompagnati da diarrea e da febbre alta, per cui chiese ricovero all'ospedale

di S. Spirito. Il paziente non ha mai accusato e non accusa cefalea, vomito, convulsioni, vertigini, singhiozzo.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali buone; sistema scheletrico normale. Enorme sviluppo del pannicolo adiposo distribuito sopratutto all'addome, ai fianchi, alle coscie, ed alle regioni mammarie (v. fotografia laterale e frontale n. 1). Le masse di grasso hanno consistenza flaccida. Il colorito della cute e delle mucose visibili è roseo. Sistema pilifero bene sviluppato (capelli abbondanti, peli della regione pubica che si presentano con disposizione femminile, presenza anche di peli nella regione sternale, ascellare e sulla cute degli arti inferiori). Voce di timbro normale. Dentatura sana. Andatura lenta e leggermente dondolante per il peso e l'abbondanza delle masse grassose. Assenza di edemi. Ghiandole linfatiche non si palpano. Pupille eguali e bene reagenti alla luce ed accomodazione.

Altezza m. 1,70. Peso: 136,400 Kg.

Pressione arteriosa (Pachon): Mx: 135, Mn: 80

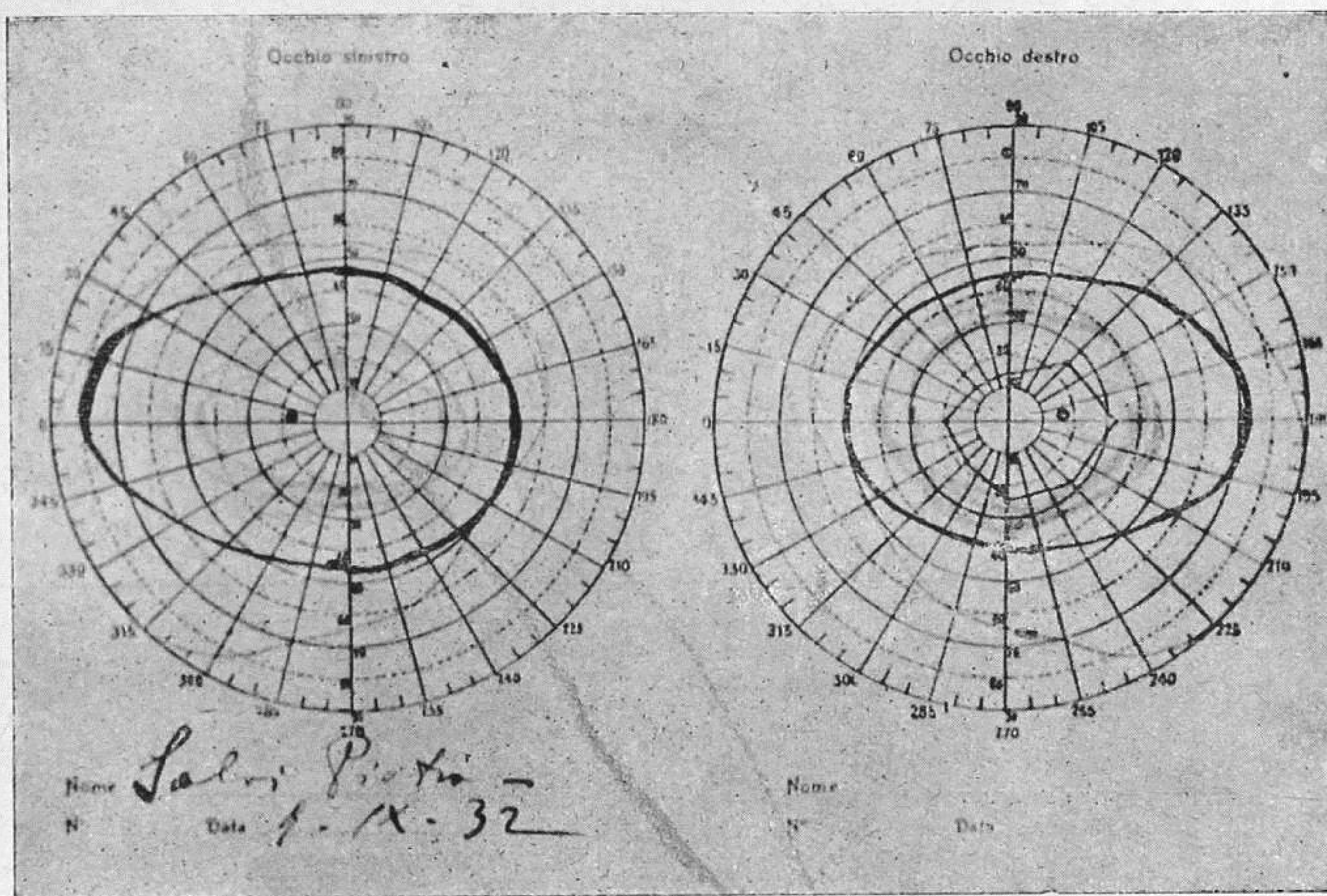


FIG. 2.

Temperatura normale. Polso: 77. Respiro: 20.

Misure craniometriche. — Diametro trasverso cranio (biparietale): cm. 15; antero-posteriore cranio: 19; diametro bizigomatico: 10; diametro bitemporale: 12; diametro bimastoideo: 13; diametro sinfisi mentoniera vertice: 25; diametro bimascellare 11 1/2.

Larghezza mano: 9; larghezza piede: 8; lunghezza piede: 25; trasverso toracico: 36; antero posteriore toracico: 30.

Mobilità della testa e del collo normale. Non si rilevano zone dolorose alla pressione e percussione della volta cranica, la cui durezza è normale.

Nulla di particolare si rileva all'esame speciale degli organi toracici e addominali. Tiroide normale.

Genitali. — Non si palpa il testicolo destro. Il sinistro si presenta piccolo, atrofico, di consistenza molle. Il pene è atrofico.

Esame completo del sistema nervoso. — È negativo. Non si rileva anosmia, nè ageusia; l'udito è normale.

Esame psichico. — Sensorio integro; mostra memoria, intelligenza e critica normali; sentimenti buoni; è alquanto diminuita la forza di volontà.

Egli afferma che *l'attività sessuale è normale* (!).

Esami speciali. — *L'esplorazione del sistema neuro-vegetativo*, con alcune prove farmaco-dinamiche (adrenalina, atropina e pilocarpina) non ha fatto rilevare alcun speciale squilibrio.

Esame completo delle urine. — Nulla di particolare; il peso specifico è: 1022.

Esame del sangue. — Globuli bianchi: 8200. Globuli rossi: 4.800.000.

Hb.: 90 Formula leucocitaria normale.

Glicemia a digiuno: 1,18 ‰.

Prova della iperglicemia provocata. — (Dopo ingestione di 50 gr. di glucosio a digiuno): normale; infatti dopo un'ora: 1,20‰; dopo 2 ore 0.80‰.

Prova della sete. — È stata ben tollerata ed ha messo in rilievo un normale potere di concentrazione renale.



RAD. 3. — Proiezione occipito-frontale.

Prova del sovraccarico di Na Cl. — Il comportamento è stato normale (aumento del peso specifico delle urine, eliminazione dell'eccesso di cloruri ingeriti).

Ricerca del corpo di Bence-Jones nelle urine: negativa.

Calcemia (metodo di Clark): Mgrm. 140 × 1000.

Colesterinemia: 1,50‰.

Reazione Wassermann siero sangue: negativa.

Reazione Hecht: negativa.

Cutireazione alla tubercolina: positiva (+ +).

Metabolismo basale (apparecchio di Sainborn): (+ 6 %).

Esame oculare (Dott. Tommassini-Mattiucci). — Modico restringimento del campo visivo, concentrico, bilaterale, simmetrico, ma con prevalenza nei meridiani superiori ed inferiori, non solo per il bianco, ma anche per i colori (vedi figura n. 2).

Esame oftalmoscopico. — Negativo.

Puntura lombare. — Si estrae liquor limpido; pressione al Claude in posizione seduto: iniziale 42; dopo 10 cc.: 36; dopo 25 cc.: 28. Nonne, Pandy, Takata: normali; albumina: 0,03‰. Glicorrachia: 0,80. Reazioni colloidali: curve normali. R. Wass. nel liquor: negativa. Sedimento: rarissimi linfociti.

Indagine radiologica. — *Cranio*: Nei radiogrammi eseguiti nelle varie proiezioni (fronto-occipitale, occipito-frontale, e latero-laterali destro e sinistro) si rilevano marcate e diffuse uniformemente, ma in particolar modo in corrispondenza della regione frontale, delle mammellonature che ricordano le cosidette impressioni digitate.

Nella incidenza fronto-occipitale si rendono anche ben manifeste tali impressioni, mentre appaiono nettamente visibili in corrispondenza della regione frontale due areole chiare che debbono essere interpretabili come due piccole ernie cerebrali (vedi rad. n. 4).



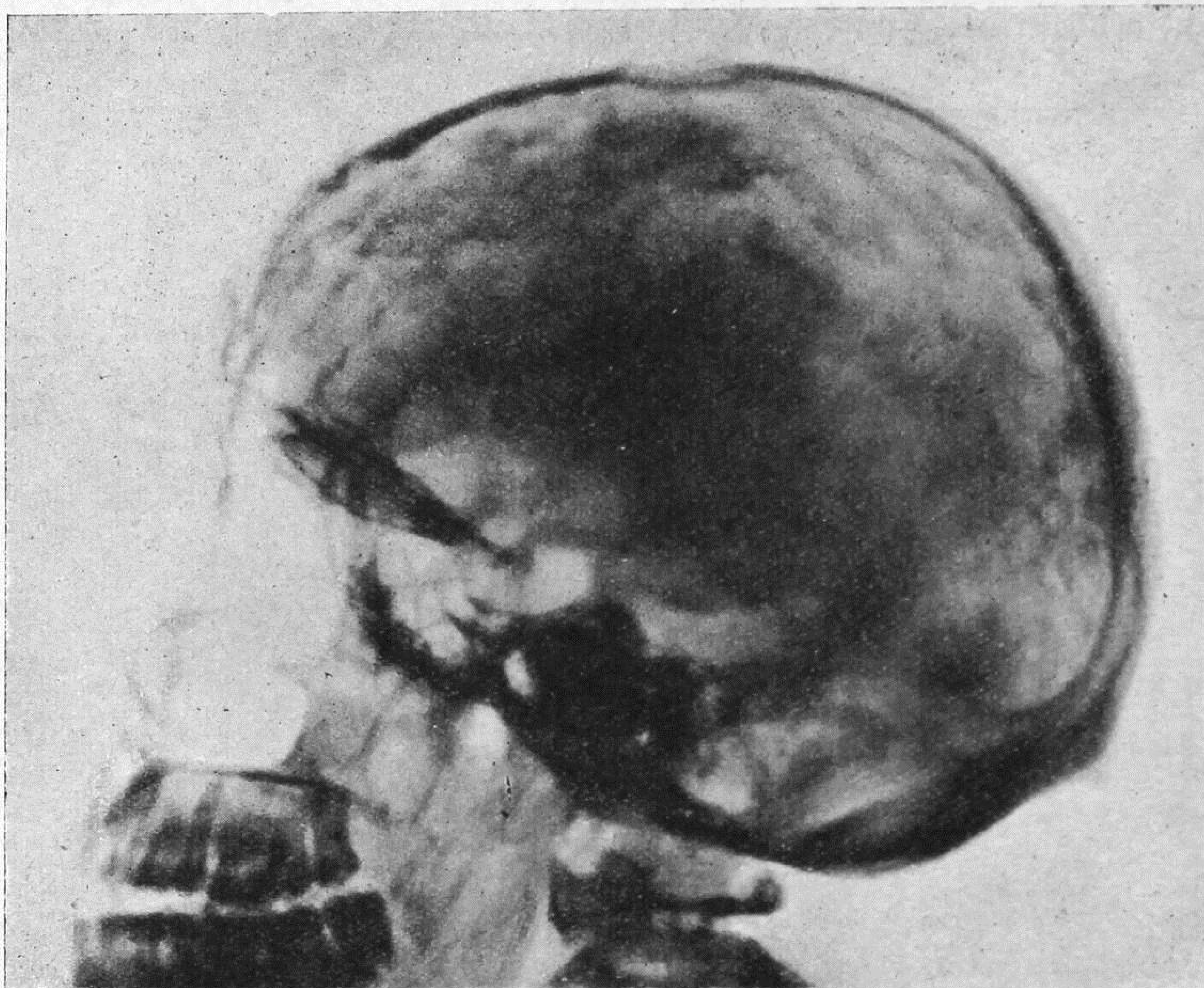
RAD. 4. — Proiezione fronto-occipitale.

L' tavolato interno della calotta cranica appare in qualche punto usurato e come interrotto (vedi rad. laterali n. 5, 6) mentre in corrispondenza quasi del vertice del radiogramma laterale sinistro si rileva un punto della teca cranica come pneumatizzato: si vede infatti il tavolato esterno ed interno distesi e come gonfiati intorno ad una piccola cavità ovalare della diploe (ved. rad. n. 5). Inoltre nei radiogrammi laterali si rende ben visibile la esagerazione del sistema lacunare diploico (ved. rad. n. 6), mentre appare enormemente manifesto ed ampio il seno sigmoideo o trasverso subito dietro il massiccio della rocca petrosa, proprio nel suo tratto trasversale sull'occipite (vedi rad. n. 5 e 6). Le suture in tutti i radiogrammi appaiono pochissimo evidenti e in nessun punto sono deiscenti. Sempre nel radiogramma laterale del fratello si rileva uno svasamento imbutiforme della sella ed un assottigliamento della lamina quadrilatera (*dorsum sellae*), che invece di presentarsi come normalmente costituita da due strati corticali contenenti nel loro interno una piccola striscia diploica, appare ridotta ad un'esile linea che nella sua porzione mediana sembra usurata, mentre tutta la lamina stessa è ripiegata in avanti in senso occipito-frontale, fin quasi a fare aderire i processi clinoidei posteriori ben conservati con gli anteriori, facendo quasi scomparire l'*introitus* sellare (ved. rad. n. 6). La protuberanza occipitale esterna è alquanto ingrossata ed i seni frontali e facciali appaiono enormemente sviluppati e pneumatizzati (vedi radiografia n. 6).

L'esame di tutte le altre ossa dello scheletro non ha messo in evidenza alcunchè di abnorme.

RICERCHE ESEGUITE SUI COMPONENTI LA FAMIGLIA.

Enrico S. padre, di anni 61. Questi è di dimensioni e sviluppo scheletrico normale. Pannicolo adiposo scarso. È sofferente da circa 12 anni di diabete mellito.



Rad. 5. — Latero-laterale sinistra.



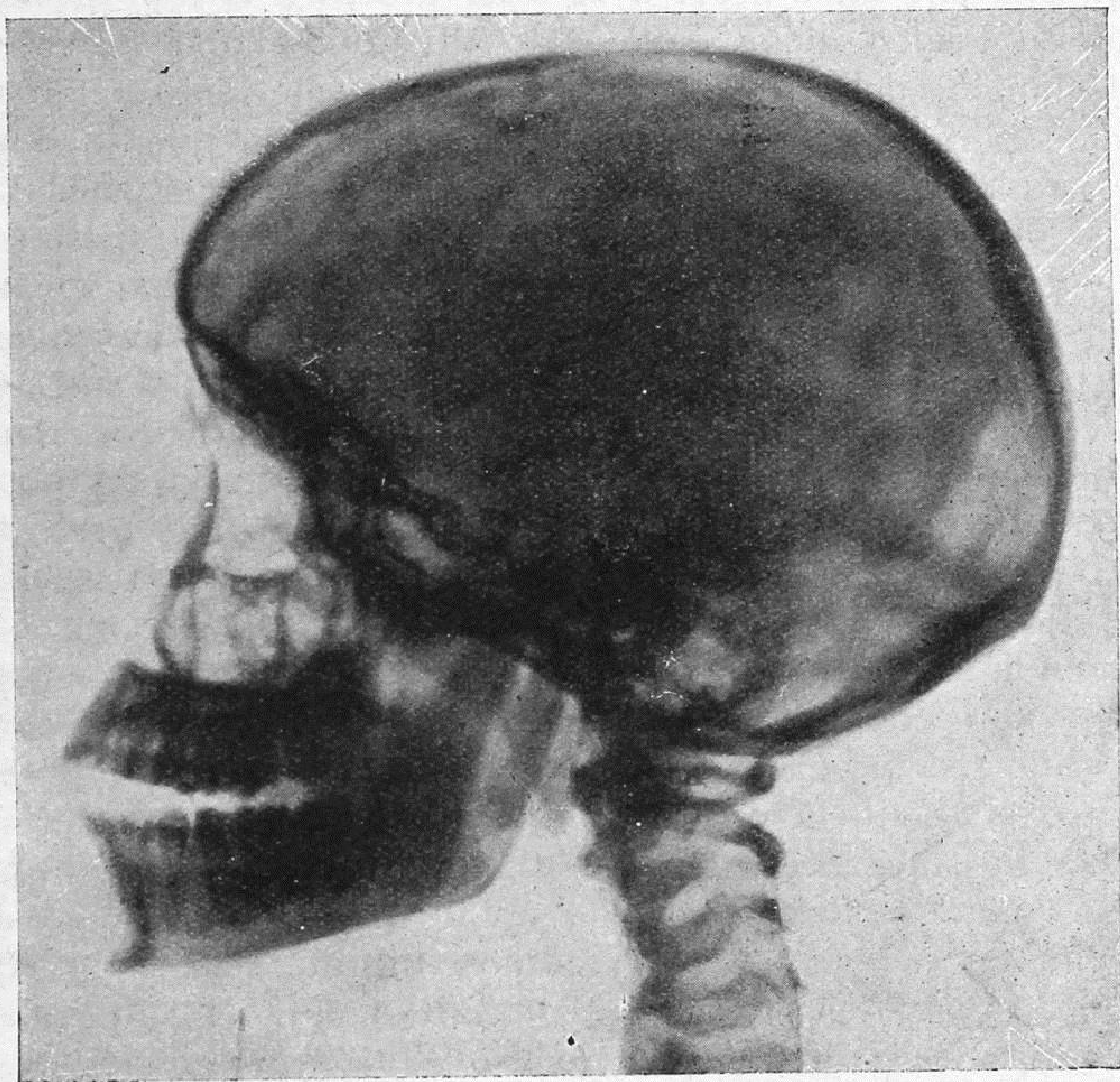
Rad. 6. — Latero-laterale destra.

Reazione Wassermann del siero sangue: positiva incompleta (+ +).

Maria S., sorella, di anni 25; nubile. Peso: 109,800 Kg. Alt. m. 1,56.

Radiografie del cranio della sorella Maria. — Eseguite nelle varie proiezioni risultano normali.

Valeria S., sorella, di anni 16, nubile; peso Kg. 67,100. Altezza m. 1,43. Reazione Wassermann: negativa.



RAD. 7.

Le mestruazioni nelle due sorelle sono state sempre normali per frequenza, intensità e durata. In esse lo stato di adiposi è sviluppatissimo specie alle regioni mammarie, all'addome ed alle coscie. La cute è rosea; il sistema pilifero è normalmente sviluppato.

Indagine radiologica del cranio della sorella Valeria. — Nel radiogramma frontale, ma specialmente nel radiogramma laterale si rilevano presenti e uniformemente diffuse sulla teca cranica le cosiddette impressioni digitate, per quanto assai meno spiccate che nel fratello Pietro. Il profilo sellare appare assolutamente normale e le suture sono poco evidenti. Inoltre si rileva anche un lieve grado di prognatismo (vedi radiografia n. 7).

Il paziente Pietro durante la degenza nel mio reparto ha fatto iniezioni di bijoduro di mercurio, di salbiolo, ed una serie completa di endovenose di neosalvarsan.

Ma la cura è stata senza effetto sia sulle alterazioni craniche che sul peso.

La proposta di una pneumoventricolografia o di una encefalografia non è stata accettata dal malato.

CONSIDERAZIONI.

Riassumendo brevemente i dati più essenziali raccolti dalla storia clinica, dirò che essi consistono: 1) nel carattere famigliare della distrofia adiposo-genitale (fratello e due sorelle); 2) nella infezione luetica accertata (Wassermann positiva) del padre; 3) nelle particolari alterazioni del cranio riscontrate tanto nel fratello come nella sorella Valeria.

La disamina separata di questi tre dati principali non è possibile farla perchè nella discussione che ne deriva tali dati si ingranano, essendo in istretto rapporto fra loro. Come è possibile infatti discutere separatamente la lues paterna, quando con ogni probabilità ad essa è legato nel mio caso il carattere familiare della malattia? In ogni modo comincerò dal carattere della familiarità che mi è occorso di osservare ed a tale proposito dirò che mi ha colpito l'associazione dello stato di adiposi tipo Froehlich con le alterazioni craniche dello stesso tipo, che ho rilevate tanto nel fratello come nella sorella. Tale dato naturalmente è importante in quanto dimostra che una stessa causa etiologica probabilmente ereditaria (lues paterna?), è stata responsabile dell'insorgere della identica sindrome neuro-ipofisaria con lo stesso tipo di alterazioni radiologiche del cranio. Infatti da quanto è stato detto nell'esame obbiettivo, la sorella Valeria non ha il normale rapporto fra altezza e peso del corpo corrispondentemente alla sua età (16 anni), e mostra all'esame un notevole stato di adiposi diffusa con prevalenza all'addome e alle regioni mammarie, e presenta inoltre le stesse note radiologiche del cranio che ha il fratello, ma senza alterazione però del profilo sellare. Certamente sia lo stato dell'adiposi, come pure l'aspetto radiologico del cranio sono di assai minore entità che nel fratello; ma è necessario far notare che la sorella è più giovane di 5 anni, e quindi si può presumere che le alterazioni craniche e l'adiposi possono in essa col tempo continuare a svilupparsi progressivamente. Come risulta infatti dalla storia il fratello Pietro sino all'età di nove anni circa non era grasso, e soltanto dopo tale età il padre racconta che ha incominciato ad ingrassarsi lentamente. Aggiungerò inoltre che anche un'altra sorella maggiore di età (25 anni) presenta un notevole stato di adiposi diffusa e pesa Kg. 109,800 ed è alta m. 1,56. Questa però non presenta all'indagine Roentgen alcuna alterazione cranica. Nei riguardi del quadro clinico presentatosi nei casi da me studiati, dirò che era ovvia la diagnosi di distrofia adiposo-genitale, non soltanto per la particolare distribuzione a tipo femminile del grasso, che nel fratello era, come si vede dalle fotografie, in maggior quantità all'addome, ai fianchi, alle coscie, ed alle regioni mammarie; ma per i disturbi genitali che in esso erano associati e che consistevano in una notevole atrofia del testicolo sinistro e del pene. Il testicolo destro non si palpava. Inoltre nel fratello il metabolismo basale era normale (+ 6%), e ciò faceva escludere obesità di altra origine.

D'altronde la documentazione Roentgenografica delle alterazioni craniche contribuiva naturalmente a confortare la diagnosi di distrofia adiposo-genitale. Al contrario nelle sorelle, come in genere nelle donne, l'adiposi appariva meno manifesta, ma il reperto Roentgen del cranio della sorella Valeria toglieva ogni dubbio sull'origine neuro-ipofisaria della distrofia. E per ciò che Pende dice che la sindrome di Froehlich quando colpisce individui, specie donne di età adulta, non può differenziarsi da una adiposità di origine ipo-genitale quando manchino i segni di un'affezione endocranica. Dirò ancora che nei miei casi non ho trovato disturbi della crescenza (ad eccezione di un modicissimo grado di nanismo della sorella di 16 anni), appunto perchè la malattia non si è iniziata precocemente. Infatti nel fratello soltanto dopo il nono anno di età ha incominciato a rivelarsi obbiettivamente (a 12 anni già pesava 70 chili).

Inoltre nel fratello stesso da me studiato accuratamente non ho riscontrato alterazioni del ricambio idrico-salino (prova della sete e del sovraccarico di Na Cl; *negative*), nè disturbi del metabolismo degli idrati di carbonio (prova della iperglicemia provocata normale), nè alterazioni della termogenesi, che spesso si associano al disturbo genitale e del ricambio dei lipidi.

***

Di particolare interesse è nei miei casi la ricerca del problema etiologico, ed a tale proposito ritengo che non si può negare grande importanza alla sifilide del padre accertata serologicamente (Wassermann positiva). Il carattere familiare da me osservato fa pensare, come ho già detto, ad un momento causale ereditario; e tale momento, non ritrovandosi casi di adiposità nelle passate generazioni, si può con ogni probabilità far risalire alla infezione luetica del padre che è anche da molti anni malato di diabete. La certezza assoluta però nell'ammettere tale causa etiologica non possiamo averla; e l'ostacolo lo troviamo non soltanto nella negatività della Wassermann e della Hecht nel siero di sangue del fratello e della sorella Valeria; ma sopratutto nella negatività della Wassermann, della Pandy, Nonne e delle reazioni colloidali nel liquor di Pietro.

Inoltre il criterio terapeutico non ha risolto nulla, essendo stata senza alcuna efficacia la cura antiluetica a base di preparati di bismuto e di iniezioni endovenose di neosalvarsan. Le radiografie del cranio, il peso, e lo stato di adiposi sono nel fratello qualche tempo dopo la cura rimaste immutate.

In ogni modo anche se non vi sono ragioni di certezza, io ritengo non sia prudente escludere in maniera assoluta l'eredo-lues dalla responsabilità dell'insorgere della sindrome di Froehlich familiare, per andare ad escogitare altre ipotesi etiologiche più incerte ed oscure. Si sa che la sifilide è capace di produrre sindromi infundibulo-tuberali con uno dei suoi molteplici processi anatomo-patologici (meningo-encefaliti; ipofisite interstiziale, processi gommosi, osteo-periostiti della base del cranio). Lhermitte insiste molto sulla frequenza della sifilide nella produzione delle sindromi infundibulo-tuberali; egli ha attirato l'attenzione sul fatto che la sifilide strettamente localizzata alla regione infundibulo-tuberale è capace di produrre dei fenomeni analoghi a quelli osservati nei processi neoplasici. Anche Etienne e recentemente J. Couturat, in seguito a osservazioni cliniche, attribuiscono alla sifilide un ruolo importante nella produzione delle sindromi infundibulo-tuberali.

***

L'interesse maggiore che offre questa mia nota è riposto nello studio delle alterazioni craniche che ho avuto campo di rilevare e il cui aspetto particolare costituisce materia per la formulazione di alcuni problemi clinico-radiologici.

Intanto dirò subito che i reperti Roentgen da me studiati non sono di facile interpretazione e m'inducono a soffermarmi alquanto su una disamina differenziale. L'associazione della distrofia adiposo-genitale tipo Froehlich con la notevole e caratteristica alterazione cranica potrebbe far pensare alla possibilità di una forma iniziale o atipica della cosidetta malattia di

Schüller-Christian (disostosi ipofisaria), che è riconosciuta oggi per una istiocitosi lipoide, e nella quale alle lesioni scheletriche del tipo osteo-porotico specie delle ossa del cranio, si associano per quanto non obbligatoriamente il diabete insipido, l'esoftalmo, la distrofia adiposo-genitale; e come sintomi meno costanti l'ipercolesterinemia, le alterazioni cutanee di tipo xantomatoso, ecc. Ma è presto distrutto questo dubbio nel mio caso, perchè in esso le alterazioni ossee sono di altro tipo e localizzate unicamente al cranio; perchè, a parte l'obesità tipo Froehlich, mancano tutti gli altri sintomi e per di più manca il criterio, certamente non assoluto, della età, essendo il morbo di Schüller-Christian nella maggior parte dei casi malattia dei bambini.

Tanto meno possiamo pensare alla recente e discussa forma radiologica descritta sotto il nome di « osteoporosi circoscritta di Schüller », da non confondersi con la prima, consistente in processi osteoporotici a limiti quasi netti e decisi della sola calotta cranica, e di cui è stato recentemente descritto un caso da Rietti dal punto di vista clinico e da Zaccaria dal punto di vista radiologico; ma i reperti Roentgen nel caso da me descritto non dimostrano di avere nulla a che fare con detta forma; tanto più che in base a recenti studi ed osservazioni di Meyer-Borstel e di Weiss e di Kasabach e Dyke, si pensa che l'osteoporosi circoscritta del cranio costituirebbe una fase precoce del morbo di Paget. Ed infine a quest'ultima affezione non può il mio caso in alcun modo essere riferita, anzitutto perchè in questa malattia la calcemia è normale ed invece nel mio caso è risultata alta (140 × 1000), e poi perchè il cranio pagetico, anche inizialmente, ha la sua ben netta fisionomia radiologica consistente in un ispessimento accentuato della teca con aspetto maculato e con punti talvolta di maggiore trasparenza (lacune di atrofia), talvolta invece di addensamento osseo, con delle impronte esagerate dei canali diploici e con una depressione della fossa occipitale (platibasia o convessobasia). Così pure non mi sembra il caso di prendere in considerazione la cosidetta « disostosi cranio-facciale ereditaria o malattia di Crouyon », appartenente al gruppo delle sinostosi patologiche delle suture, per la mancanza delle caratteristiche alterazioni della faccia e degli occhi. Non mi è apparso inutile accennare fugacemente ai quadri radiologici di tali malattie, se non altro perchè essi hanno formato l'argomento di recenti studi radiologici; però non ritengo che il mio caso possa rientrare nei quadri delle malattie sopra elencate.

In tutti i miei radiogrammi in verità appare spiccato e manifesto quel particolare aspetto che ricorda le cosidette impressioni digitate, dovute a stampi ossei delle circonvoluzioni cerebrali. Tali impressioni si sa che normalmente possono soltanto rilevarsi appena accennate sul pavimento della fossa cranica anteriore. Invece esse nel mio caso sono manifeste ovunque uniformemente sotto forma di mammellonature, ma in particolar modo in corrispondenza della teca cranica della regione frontale; e si vedono anche nelle proiezioni laterali delle piccole erosioni del tavolato interno della calotta cranica. Inoltre nei radiogrammi eseguiti nelle posizioni laterali è, come ho detto, ben visibile la esagerazione del sistema lacunare diploico; ma sopratutto appare enormemente manifesto il seno sigmoideo o traverso subito dietro il massiccio della rocca petrosa, proprio nel suo tratto trasversale sull'occipite (vedi rad. n. 5 e 6); come pure nella proiezione fronto-occipitale si rendono ben manifeste due piccole ernie cerebrali in cor-

rispondenza della regione frontale (vedi rad. n. 4). Le suture sono pochissimo evidenti, ed in nessun punto appaiono deiscenti. L'alterazione però più caratteristica è quella che abbiamo rilevato a carico della sella turcica.

Per quanto dopo i classici studi in proposito di Balli e di Busi si debba essere prudenti nella lettura e nella identificazione dei disegni sellari, pur tuttavia nel caso da me descritto le alterazioni morfologiche del profilo e delle pareti sellari sono così nette che non possono sorgere dubbi di sorta. Come infatti può osservarsi nei radiogrammi laterali del fratello, si rileva un ingrandimento imbutiforme della sella ed un assottigliamento della lamina quadrilatera (*dorsum sellae*), che invece di presentarsi come normalmente costituita da due strati corticali contenenti nel loro interno una fine striscia diploica, appare ridotta ad un'esile linea che nel suo mezzo è in parte usurata, mentre tutta la lamina stessa risulta ripiegata in avanti in senso postero-anteriore, fin quasi a fare aderire i processi clinoidei posteriori ben conservati con gli anteriori, facendo pressochè scomparire l'*introitus* sellare (vedi rad. n. 6).

Nel radiogramma laterale invece della sorella Valeria (ved. rad. n. 7). le cosidette impressioni digitate sono pure presenti e diffuse uniformemente sulla teca cranica, per quanto meno spiccate che nel fratello, mentre invece il profilo sellare appare assolutamente normale. Oltre queste alterazioni che sono naturalmente le più interessanti, ho già notato all'esame dei radiogrammi del cranio altri elementi degni di rilievo. Cioè nel fratello la protuberanza occipitale esterna è modicamente ingrossata, i seni frontali e facciali abnormemente sviluppati e pneumatizzati (rad. n. 6); mentre nel radiogramma della sorella si rileva un lieve ma netto grado di prognatismo. Questi rilievi dimostrano che, sia nel cranio del fratello che della sorella. vi è qualche tenue nota Roentgenografica che ricorda in parte il cranio acromegalico.

***

Esaminati ora questi dati, vediamo, prima di formulare delle conclusioni, di studiare gli eventuali rapporti che intercorrono nei miei casi fra la sindrome clinica tipo Froehlich e le sopra elencate alterazioni craniche. Ed i problemi che si affacciano sono i seguenti: la distrofia adiposo-genitale è primitiva ed i segni cranici sono secondari; oppure questi, dipendenti da eventuali cause extra-diencefaloipofisarie, sono primitivi e la distrofia adiposo-genitale è secondaria? Può parlarsi di sede endosellare o extrasellare in senso lato del processo morboso? Possono le alterazioni radiologiche del cranio (e questo è il problema più importante) essere sicuramente interpretabili come espressioni di aumentata pressione endocranica?

Che stretti rapporti vi siano fra la sindrome di Froehlich e il particolare quadro radiologico del cranio non credo vi possa essere dubbio: anzi la diagnosi di distrofia adiposo-genitale è, come ho detto, compendiata ed avvalorata dai reperti radiologici del cranio. Ammettendo quindi tali rapporti interessa cominciare a prendere in considerazione quelle eventuali cause morbose che potrebbero in certo modo avere relazione con le alterazioni craniche. È noto che l'aumento della pressione endocranica si può avere sia per un idrocefalo semplice, sia per un idrocefalo secondario a tumori delle fosse cerebrali anteriore o media o in particolar modo posteriore. E si comprende che l'idrocefalo deve essere interno per determinare le im-

pronte digitate, facendo comprimere direttamente sul tavolato interno della teca cranica le circonvoluzioni cerebrali. Nei miei casi, ammettendo che i reperti Roentgen fossero l'espressione di una aumentata pressione intracranica, a quale causa morbosa potrebbero essere legati tali reperti? Non certo ad un idrocefalo congenito, mancando oltre i fenomeni di deficit mentale, anche i dati radiografici, morfologici e craniometrici. Non credo neppure possa chiamarsi in causa una eventuale ossificazione precoce delle suture, sia totale o parziale, detta appunto « sinostosi prematura », che a sua volta porta alla formazione della craniostenosi, per cui non essendovi più corrispondenza fra contenente e contenuto, l'encefalo viene a comprimersi sul tavolato interno della teca dando luogo alla formazione di impronte digitate. Infatti nelle films da me riprodotte le suture per quanto non siano evidentissime, pur tuttavia, tanto nel cranio del fratello come in quello della sorella, sono visibili e non appaiono ossificate; e, a parte l'assenza di altre anomalie di sviluppo e del quadro clinico della craniostenosi (fra cui in primo luogo le lesioni oculari), nei radiogrammi non si rileva deformità basiotica, ma invece vi si nota una notevole ampiezza e pneumatizzazione dei seni frontali contrariamente a quanto si verifica nella diagnosi di cranio-stenosi. Sempre ammettendo che nei miei pazienti fosse in causa la ipertensione intracranica, possiamo discutere la eventuale sede del processo morboso? Bertolotti giustamente afferma « che i segni radiografici di un'alterazione sellare, qualora si trovino congiunti ad una sindrome di ipertensione generale, perdono ogni valore per una diagnosi focale »; e per questo che nei casi da me illustrati non si può con assoluta certezza formulare una diagnosi di localizzazione. Quante volte un tumore situato al di fuori della fossa cranica media e decorso senza alcun segno di lesa funzione locale può determinare idrocefalo interno e quindi dilatazione del terzo ventricolo e provocare di conseguenza per compressione indiretta una sindrome chiasmatica ed infundibulo-tuberale? Quel che è certo è che nei miei casi la regione diencefalo-ipofisaria, direttamente o indirettamente e qualunque ne possa essere la causa, è compromessa e che lo sviluppo delle alterazioni craniche e della distrofia adiposo-genitale deve essere con ogni verosimiglianza interdipendente. Non è possibile riuscire a stabilire con precisione quale dei due fatti si sia cronologicamente iniziato prima, ma si capisce che la stessa causa morbosa. a sviluppo lentamente progressivo, mentre determina le alterazioni ossee, nello stesso tempo danneggia le formazioni nervose infundibulo-tuberali. Che vi sia interdipendenza tra le manifestazioni tanto neuro-ipofisarie che craniche viene fatto in certo modo sospettare dal dato che nella sorella più giovane di età tanto la sindrome distrofica, come rispettivamente i segni cranici sono assai meno accentuati e gravi che nel fratello malato da più anni.

Un solo fatto in proposito è strano ed alquanto sconcordante, ed è che la sorella maggiore Maria di anni 25 è affetta come ho già detto da distrofia adiposo-genitale (pesa Kg. 109,800, ed è alta 1.56); ma viceversa all'indagine Roentgen non presenta alcuna alterazione cranica.

Circa poi l'altro quesito della eventuale sede endosellare del processo morboso non mi pare difficile rispondere. Si sa di regola che nei tumori in genere della loggia ipofisaria, non si riscontrano i segni della ipertensione endocranica, mentre invece, e ciò acquista grande valore per la differenziazione diagnostica, in quelli di sede extrasellare o lontano della re-

gione sellare sono per lo più presenti le note radiologiche dell'aumentata pressione. D'altronde nel caso mio, ammessa sempre l'ipotesi dell'ipertensione cerebrale, l'assottigliamento della lamina quadrilatera e sopratutto l'arrovesciamento in avanti sino a far scomparire, come ho detto, l'*introitus* per avvicinamento dei processi clinoidei posteriori agli anteriori, farebbe sospettare l'inizio del processo al di fuori della loggia ipofisaria. E in ogni modo tale sospetto radiologico può essere avvalorato dalle alterazioni perimetriche consistenti come abbiamo visto in un modico restringimento pressochè concentrico, bilaterale, simmetrico del campo visivo, ma con prevalenza nei meridiani superiori ed inferiori non solo per il bianco ma anche per i colori. Inoltre che l'inizio del processo possa sospettarsi essere avvenuto al di fuori della loggia pituitaria, è confortato dal fatto che nel cranio della sorella, ove il reperto radiologico è assai meno imponente di quello esistente nel cranio del fratello, la sella turcica non appare affatto modificata nè per forma nè per ampiezza; e ciò perchè questa non ha ancora presumibilmente risentito il danno ordito da una compressione prolungata ed intensa. Come si vede l'indagine Roentgen ha permesso di rilevare nei due casi l'esistenza di caratteristiche alterazioni patologiche delle ossa craniche, sulla precisa natura ed interpretazione delle quali bisogna essere necessariamente riservati.

Infatti lo studio dei reperti Roentgen da me presentati può con sicurezza farci affermare l'esistenza di una sindrome ipertensiva intracranica?

Incidentalmente dirò che non è eventualità rara ritrovare in casi di malattia di Froehlich note di ipertensione cranica rilevabili sia da lievi fatti di diastasi delle suture, sia dalla presenza delle impressioni digitate. A tale proposito un caso con fenomeni di ipertensione cranica è stato illustrato dal prof. Ayala, che poi all'autopsia rilevò un tubercoloma dell'emisfero cerebrale destro, ed un enorme *hydrocephalus internus* con notevole svasamento del *tuber cinereum* e dell'*infundibulum*, mentre l'ipofisi non presentava alcuna alterazione apprezzabile. Anche Di Guglielmo ha descritto nel suo volume dei casi di distrofia adiposo-genitale con segni radiologici netti di aumentata pressione cranica (impronte digitali accentuate, svasamento della sella turcica, ecc.). Però in tali casi riportati da questi AA. predominavano, concordando con il reperto radiologico, i fenomeni clinici generali di ipertensione intracranica (vomito, cefalea, ecc.); mentre invece nei miei due casi il reperto Roentgen del cranio era muto e senza corrispondente sintomatologia generale. Infatti, come ho già detto i miei pazienti non hanno mai avuto cefalea, vomito, alterazioni del polso (bradicardia) e del respiro, disturbi psichici, singhiozzo, vertigini, attacchi sincopali ed epilettiformi; e per di più l'esame oftalmoscopico eseguito nel fratello non ha fatto rilevare segni di papilla da stasi. Soltanto è stata notata la modicissima alterazione perimetrica del campo visivo, senza diminuzione della acuità visiva. Anche la pressione del liquor misurata con il manometro aneroide del Claude, ha dato in posizione seduta la cifra iniziale di 42 cc. di H_2O. Però a questo dato dimostrante un leggero grado di aumentata pressione bisogna dare un valore relativo, sia perchè la sindrome umorale del liquor è risultata del tutto normale, sia perchè all'altezza di tale cifra non può non avere avuto qualche influenza lo stato emotivo del paziente. Tale sconcordanza rilevata tanto nella sorella, come sopratutto,

nel fratello, meraviglia non poco, perchè contrasta con la norma comune che ai caratteristici segni radiologici di aumentata tensione endocranica, specie quando questa perdura da molto tempo, corrispondono in numero e grado diverso sintomi clinici generali.

Come spiegarsi tale evidente sconcordanza?

Naturalmente la prima osservazione che sorge è quella di dubitare che i reperti Roentgenografici del cranio da me riportati siano l'espressione di una aumentata pressione endocranica. In verità se dobbiamo attenerci ai classici schemi radiologici, lo studio dei miei radiogrammi fa rilevare presenza di note di aumentata pressione (impressioni digitate, deformità della sella turcica, accentuazione del sistema lacunare diploico, ecc.). Ma sarà poi proprio esatto che tali note abbiano dal punto di vista radiologico sempre il significato di una iperpressione intracranica? È vero che il più delle volte in casi di sicura e documentata ipertensione cerebrale, accompagnata dalla sindrome clinica generale, si ha il noto aspetto Roentgenografico del cranio; però debbo dire che qualche volta capita di osservare radiogrammi cranici con le tipiche note di aumentata pressione senza poi che in alcun modo siano presenti i relativi segni oculari, umorali e clinici in pazienti in ottime condizioni fisiche e psichiche e senza deficit nervosi. È necessario quindi essere cauti e non giurare sempre e ciecamente sulla diagnosi di ipertensione intracranica quando si abbiano a rilevare nei radiogrammi del cranio le note alterazioni ossee, specie quando queste, come nei miei casi, non sono accompagnate da alcun sintomo clinico generale. Io non intendo con ciò negare il valore al reperto Roentgen dell'ipertensione intracranica, che i radiologi ci hanno consegnato ed illustrato, ma consiglio la necessaria prudenza nella interpretazione dei quadri radiografici che debbono essere sempre integrati dall'indagine clinica; ed a tale proposito mi riprometto di tornare particolarmente sull'argomento per studiare, dal punto di vista clinico e radiologico insieme, gli aspetti di tale importante e dibattuta questione.

Ritornando poi ancora allo studio dei documenti Roentgen da me presentati, dirò che in essi manca un dato importantissimo e che sempre esiste in casi di ipertensione endocranica: ossia la diastasi delle suture. L'assenza di tale dato contrasta non poco con gli altri segni cranici da me rilevati, tanto più che come abbiamo già detto, non essendo ossificate le suture, queste se si dovesse mettere in causa l'ipertensione, dovrebbero almeno in qualche punto apparire deiscenti. Certamente nel mio caso sarebbe stata assai utile eseguire la pneumoventricolografia, o l'encefalografia, per meglio illuminare il problema diagnostico, ma a queste ricerche il paziente si è decisamente opposto. L'ipotesi quindi della ipertensione endocranica non può essere sicuramente dimostrata. Ho voluto in proposito sentire il parere del prof. Pende, che gentilmente mi ha risposto nei seguenti termini: « Il caso che mi espone è molto interessante, ma se vi è in campo la lues congenita, forse è possibile presumere una sindrome endocranica che, seppure non accompagnata ad alterazioni pressorie del liquor, è capace di dare al cranio quella figura di impronte digitate: molte volte io ho visto in malattie mentali di tipo schizoide sopratutto e cioè in cui la le-

sione oggi più sospettata è sulle pareti ed alla base del terzo ventricolo, impronte digitate nell'endocranio senza ipertensione del liquor. Io credo che vi possano essere processi che distendono lentamente e subdolamente le pareti ventricolari specie il terzo (donde la sindrome adiposo-genitale) senza ipertensione del liquor. Meningite sierosa o ependimite cronica eredo-luetica familiare? ».

Non è facile certamente nei miei casi la sicura interpretazione della natura delle alterazioni craniche, il cui aspetto particolare consociato con la sindrome di Froehlich può prestarsi in verità alla formulazione di altre ipotesi più o meno verosimili.

Tra queste non potrebbe forse essere accolta quella di considerare questo mio caso nel novero di una osteodistrofia familiare di probabile origine endocrinopatica? Ho già parlato del morbo di Schüller-Christian, dell'osteoporosi circoscritta di Schüller, del morbo di Paget, escludendo che i miei casi possano rientrare nei quadri di tali processi morbosi; ma non è assurdo pensare, nei riguardi dei miei pazienti, alla possibile esistenza di forme osteodistrofiche legate a squilibri funzionali o ad alterazioni anatomiche delle ghiandole endocrine con particolare ripercussione sul metabolismo del calcio. Nel mio caso dirò che il tasso della calcemia era alto (140 ‰); ora per quanto una sola determinazione non possa offrire un criterio di giudizio assoluto, pur tuttavia deve essere tenuta in una certa considerazione.

La indeterminatezza, per non dire la oscurità di alcuni casi di distrofie ossee, intorno alle quali è ancora aperto il dibattito, non fa apparire nel mio caso audace l'ipotesi; e a tale proposito dirò che la prolungata osservazione e il successivo studio dell'ammalato, che mi riprometto di fare, potrà forse aprire nuovi spiragli; mentre, se mi sarà possibile, cercherò anche di sottoporre il paziente alla irradiazione Roentgen, dalla cui azione forse potrà trarsi luce per un criterio diagnostico differenziale.

Da quanto ho esposto possono essere enunciate le seguenti conclusioni:

1) Lo studio comparativo dei reperti Roentgen del fratello e della sorella dimostra in entrambi presenza di alterazioni craniche dello stesso tipo, e nel contempo offre elementi per far rilevare che la distrofia adiposogenitale non si è iniziata verosimilmente in seguito a lesioni intrinseche dell'ipofisi (loggia pituitaria), ma in seguito ad alterazioni di oscura natura, primitive o secondarie che siano, dei centri nervosi ipotalamici. Tale dato è favorevole al concetto moderno di una genesi diencefalo-ipofisaria di tale malattia.

2) Il rilievo all'indagine radiologica di qualche tenue nota acromegalloide nel cranio è favorevole alla concezione patogenetica e fisiopatologica unitaria delle sindromi cliniche neuro-ipofisarie.

3) La sifilide paterna, per quanto manchi la documentazione sicura, deve essere tenuta nel giusto conto nel determinismo della sindrome neuroipofisaria e cranica presentata dai malati.

4) Le alterazioni ossee del cranio, non essendo accompagnate dalla sintomatologia clinica generale, rendono poco verosimile l'ipotesi diagnostica della ipertensione endocranica, e fanno, fra le altre, prospettare la

ipotesi che possa trattarsi di una forma osteodistrofica famigliare di probabile origine endocrinopatica.

Tale caso è di notevole interesse non solo per i problemi di craniologia Roentgen che ad esso sono inerenti, ma anche per il contributo che reca ad un capitolo non ancora definitivamente assestato quale è quello delle sindromi cliniche neuro-ipofisarie.

RIASSUNTO

L'Autore ha avuto occasione di studiare un caso di distrofia adiposogenitale tipo Froehlich familiare, accompagnata nei componenti malati della stessa famiglia (fratello e sorella) da alterazioni craniche del medesimo tipo. In seguito all'accertamento (Wassermann positiva) della sifilide paterna, discute il problema etiologico e dopo una disamina differenziale, con argomenti d'ordine clinico e radiologico, passa a prospettare, sotto il punto di vista patogenetico, i rapporti che possono intercorrere tra la sindrome clinica e le alterazioni craniche, formulando in proposito le ipotesi più verosimili, fra le quali quella di una osteodistrofia famigliare di probabile origine endocrinopatica.

BIBLIOGRAFIA.

BALLI. *L'influenza dei tumori endo- e parasellari sulla morfologia della sella turcica.* Boll. Soc. M. C. Pavia, 1927.

BERTOLOTTI. *Trattato di Diagnostica Radiologica.* Taddei, Ferrara, 1928.

ID. *Lezioni di craniologia Roentgen.* Ed. Minerva Medica, Torino, 1929.

CAMUS et ROUSSY. *L'hypophyse et les centres nerveux infundibulotubériens.* Journ. de Méd. et de Chir. prat., 10 avril 1924.

BIANCHINI. *Le osteodistrofie negli adulti.* Relazione al Congresso di Radiologia Medica, Firenze, 1928.

COUTURAT J. La Presse Médicale, n. 46, 8 juin 1932.

DI GUGLIELMO. *Sindromi neuro-ipofisarie.* Ist. Editoriale Scientifico, Milano, 1928.

ID. *Contributo alla diagnostica e alla patogenesi della distrofia adiposo-genitale.* Boll. Soc. M. C. Pavia, febbraio 1928.

FERRANNINI L. *Contributo allo studio delle sindromi ipofisarie.* Arch. di Pat. e Clin. Med., fasc. II, 1924.

PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, Milano.

KASABACH e DYKE. Amer. Journ. of Röntg., vol. 28, n. 2.

BIGNAMI. *Sulle impressioni digitate in varie forme morbose craniche e cerebrali.* La Rad. Med., vol. XV, p. 1231. Raduno Rad. Alta Italia, Gardone, 1928.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XL Roma, 1° Febbraio 1933 - XI Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Epato-splenomegalie con ittero (*).

Dott. Guido Melli, aiuto e docente.

Malgrado il grande numero di ricerche e studi, ovunque apparsi in questi ultimi anni, il campo delle epato-splenomegalie resta uno dei più oscuri e meno noti della patologia umana. Oscuro non solo perchè troppo spesso di fronte a casi di questi genere restiamo nell'ignoranza totale della causa eziologica, ma anche perchè classificazioni discordanti, diverse vedute patogenetiche, nomenclature improprie ed usate in vari significati, hanno finito un po' alla volta per creare un tale stato di confusione da rendere veramente difficile il muoversi in questo campo.

Una revisione pertanto dell'intera materia s'impone ed a ciò cercheremo di contribuire, in un settore limitato, e nel limite delle nostre possibilità, particolarmente sulla scorta di alcune osservazioni cliniche.

Caso I. — Jecele Dina, di a. 41, da Pieve Tesino, febbraio 1929.

Non vi è nulla che meriti rilievo nell'anamnesi famigliare. Nata da parto eutocico, lo sviluppo corporeo e fisico procedettero del tutto normali. Mestruò a 15 anni e le mestruazioni si seguirono di poi regolarmente per ritmo e quantità. Di condizioni agiata, condusse vita non faticosa in ambiente salubre; si maritò a 31 anni con un uomo sano ed ebbe un'unica gravidanza compiutasi con un parto normale; la figlia è tutt'ora vivente e sana. Nelle abitudini di vita della paziente nessuna assolutamente di quelle cause che si sogliono considerare lesive per la cellula epatica; in particolare la paziente non

(*) I casi clinici cha formano oggetto della presente nota furono osservati nella R. Clinica Medica di Padova.

abusò mai di alcoolici. L'ammalata non ha ricordo di alcuna forma morbosa (tolta forse qualcuna delle malattie esantematiche infantili) fino al 1918 nella qual data ebbe a soffrire di una colica appendicolare, che fu seguita da intervento operatorio a freddo e dopo il quale la paziente riacquistò completa salute. Nega assolutamente in sè e nel marito affezioni veneree e luetiche.

È al 1922 (cioè 7 anni prima che capitasse alla nostra osservazione) che la paziente fa risalire la malattia attuale. L'inizio di questa non fu preannunziata da sofferenze di sorta; nel colmo dell'estate si iniziò un certo dimagrimento ed una modesta astenia. Un paio di mesi dopo fece la sua comparsa lentamente ed in modo del tutto tacito e subdolo, una modica itterizia, rilevata dai famigliari prima che dalla ammalata. All'insorgere di questo sintoma non fu dato valore particolare; si pensò, pare, ad una comune itterizia catarrale e furono presi i soliti provvedimenti dietetici e terapeutici. Ma l'ittero non cedette più: da sette anni, con alternative di alti e bassi la paziente è costantemente itterica. Molto tenue all'inizio il colorito itterico si andò facendo mano a mano più marcato, sino ad assumere in certi momenti, pare, le tonalità massime (ittero nero). Al contrario vi furono anche remissioni ed una marcata vi fu un anno prima che la paziente capitasse alla nostra osservazione ed una seconda in coincidenza con un'intensa terapia colagoga praticata nei primi giorni di sua degenza in Clinica. Al principio, come fu detto, nessuna sensazione subiettiva: oltre un anno dopo l'inizio della malattia fece la sua comparsa un prurito non mai intensissimo, ma abbastanza molesto e che con successione di alti e bassi e di frequenti e lunghe remissioni totali o sub-totali, perdura fino all'ingresso in Clinica. Del comportamento del polso non si sa molto; pare accertato che in certi momenti si presentasse rallentato, ma sembra il reperto non fosse costante. Le feci conservarono di regola il loro colorito normale, ma si fecero insolitamente fetide, talora leggermente untuose. Le orine divennero fin dai primi giorni chiaramente itteriche e tali rimasero poi stabilmente con oscillazioni d'intensità press'a poco parallele a quella della colorazione cutanea. La paziente dice d'esser stata d'abitudine apirettica, ma a tratti, più volte, specie in giornate di maggiore astenia, essendosi misurata la temperatura, constatò con sorpresa e pressochè inavvertito un modico rialzo termico (poco meno o poco più di 38°). Non si hanno notizie sulla durata di questi periodi febbrili. Malgrado l'ittero, le condizioni generali, lo stato della nutrizione, il tono psichico e fisico della paziente permangono decisamente buoni. Durante tutti questi anni la paziente non ebbe mai bisogno di tenere il letto (salvo qualche giorno o settimana per consiglio medico, non per sentita necessità) ed accudì senza interruzioni alle consuete sue occupazioni; i disturbi soggettivi (a parte i non lunghi e non gravi periodi di prurito) si riducono ad un modesta astenia, ad una certa esauribilità allo sforzo, ad una piuttosto notevole disappetenza. La iniziale perdita di peso non è più oltre proseguita, anzi pare vi sia stata successivamente una certa ripresa. La paziente, che è persona intelligente e che depone bene, nega recisamente ogni affezione dolorosa addominale ed afferma senz'altro che eccezion fatta per l'unica colica appendicolare sofferta undici anni prima e quattro avanti l'inizio dell'attuale malattia, non sa che cosa siano i dolori di ventre. Non sofferse mai di emorroidi, nè ebbe emorragie di nessuna sorta. Le mestruazioni prima regolari si sono ora fatte saltuarie e scarse. La paziente ricorre all'opera del medico quasi esclusivamente per la tinta itterica che la disturba un poco per ragione estetica, e molto perchè rende patente di fronte a tutti uno stato di malattia che la fa oggetto di continue domande e che preoccupa, assai più che non lei stessa, il suo ambiente famigliare.

Durante i lunghi anni di malattia la paziente fu osservata da diversi medici e fece svariati trattamenti terapeutici. Nè sui rilievi fatti allora nè sulle cure abbiamo notizie precise. Solo dall'ultimo collega che l'ebbe in osservazione per un anno circa prima del suo ingresso in clinica, potemmo avere esatti ragguagli. Questi constatò fin dalla prima visita (circa al principio del 1928) epato-splenomegalia notevolissime e modico ed irregolare movimento febbrile e fece terapie colagoghe senza o con scarso e non duraturo esito. La diagnosi pare abbia oscillato in vario senso a seconda dei periodi di malattia e degli osservatori. Quella più frequentemente posta e con la quale la paziente fu accolta in clinica era di probabile cirrosi epatica, tipo Hannot.

In sintesi e trascurando i dati negativi, all'esame obbiettivo al momento dell'ingresso in clinica si notava una regolare costituzione scheletrica di tipo longilineo, masse muscolari discretamente sviluppate e toniche, pannicolo adiposo ben conservato. Piccole e medie linfoghiandole si palpano alle regioni latero-cervicali, agli inguini e alle ascelle.

La cute presenta, specie alle braccia ed alle natiche smagliature ben evidenti ed una certa flacidezza, che testimoniano, malgrado le affermazioni in contrario della paziente, un cospicuo dimagrimento. La cute e le mucose appaiono marcatamente itteriche, ma quest'ittero per quanto intenso non raggiunge le tonalità massime che la paziente dice aver altre volte notate. Al volto specie alle palpebre inferiori qualche chiazza di xantelasma. Memoria e psiche perfettamente lucide ed integre; normale il tono affettivo, in istato di tranquilla e fiduciosa attesa

Polso ritmico, leggermento fiacco, un po' lento (in media 60 pulsazioni al minuto), respiro superficiale piuttosto frequente (24 atti respiratori al minuto). Pressione arteriosa 110/60, riflesso oculo cardiaco negativo.

Al capo ed al collo nulla si constata che meriti rilievo, eccezion fatta per le già ricordate ghiandole linfatiche. Il torace è cilindrico e si avvicina al tipo paralitico, dotato di buona elasticità. Cuore ed aorta del tutto normali. Normale pure in ogni senso l'apparato respiratorio. In particolare le basi, notevolmente sospinte verso l'alto (specie la destra) dagli organi ipocondriaci ingranditi, si espandono normalmente e non si avvertono ivi sfregamenti, nè altri reperti patologici. Anche l'indagine radiografica non dimostra versamento in atto o segni di pregresse affezioni pleuriche. Nulla di notevole al dorso e al rachide.

In sostanza l'obbiettività si riduce pressochè completamente all'addome. Questo già alla prima occhiata si dimostra prominente specie nei due quadranti superiori. Le arcate costali sono sospinte in fuori il che dà alla gabbia toracica un aspetto svasato; la regione epigastrica pare nettamente prominente in contrasto con l'abito della paziente e la sua relativa magrezza. Ma, come già detto tutta la parte superiore dell'addome appare « *bombé* », come piena, ed ivi già ispettivamente si ha l'impressione di un qualche cosa che si muova seguendo gli atti respiratori. Verso la base del torace e specie sulla linea mediana qualche piccolo ramo venoso, turgido e ben evidente con decorso della corrente sanguigna normale. Nessun'altra alterazione visibile dell'apparato venoso, del tutto inapprezzabile nelle regioni laterali e nei quadranti inferiori; in particolare non reticolo periombelicale. Gli organi ipocondriaci appaiono enormemente ingranditi. Il fegato giunge in alto al margine superiore della quarta costa e deborda inferiormente per oltre quattro dita raggiungendo l'ombelicale trasversa. L'ipertrofia epatica è forse ancor più manifesta all'ala sinistra che si segue fin verso l'emiclaveare sinistra dove si confonde con la massa splenica, che forse si antepone a quella epatica. L'organo è pressochè indolente alla palpazione anche profonda e di durezza notevolissima; il margine quasi dovunque è arrotondato e regolare e presenta due incisure, una assai profonda sull'emiclaveare destra e che sembra corrispondere alla normale incisura in prossimità dell'ilo, ed una seconda alquanto più indietro, quasi sull'ascellare anteriore destra, assai meno rilevante ed obbiettivabile con minor sicurezza. Il tratto di superficie epatica che deborda dall'arco costale, presenta la medesima notevole consistenza e sembra regolare e liscio. Non si palpa la colecisti. La milza giunge in alto al sesto spazio ed anteriormente in alto deborda di due buone dita dall'ascellare anteriore; più in basso la sua ottusità si fonde con quella epatica. Inferiormente l'organo si palpa fino a due dita circa sotto l'ombelicale trasversa. Esso sembra disposto verticalmente, è indolente alla palpazione e di consistenza durissima, a bordi sottili, a superficie liscia e sembra aver conservata, assai ingrandita, la normale sua configurazione. Verso destra l'organo giunge fino alla emiclaveare dove si appoggia (forse si antepone) al fegato, che ne rende difficile la palpazione. Ambedue gli organi ipocondriaci conservano perfettamente normale la mobilità respiratoria. Il timpanismo dell'area del Traube è quasi del tutto abolito. Nessun altro reperto patologico è rilevabile all'addome che è ovunque ben trattabile ed indolente; in particolare nessun segno di collezione liquida. Nulla di notevole a carico dell'apparato urogenitale; l'esame ginecologico dette esito negativo. Nessun fatto di rilievo agli arti.

Delle ricerche di laboratorio ricorderemo in sintesi quelle negative e che non presentano particolare interesse.

Reazione Wassermann e Meinicke — ripetutamente negative anche dopo tentata reattivazione.

Esame radiologico dell'apparato digerente: negativo.

Colecistografia (metodo endovenoso): non si riesce a mettere in evidenza la colecisti.

Sondaggio duodenale: malgrado ripetuti tentativi e l'adozione di tutti gli accorgimenti tecnici consigliati per questi casi, non si riesce a far giungere in duodeno la sondina. Peraltro il liquido gastrico che si estrae appare nettamente ed abbondantemente colorato da bile.

Esame emocromocitometrico: nulla di notevole ad eccezione di una discreta anemia (gl. rossi 3.750.000, Hb 55, v. gl. 0,72) e di una modesta leucocitosi (11.200) con formola indifferente.

Piastrine 220.000.

Prova del laccio, negativa.

Tempo di emorragia, tempo di coagulazione, retrazione del coagulo, normali.

Colesterinemia gr., 0,395%.

Sondaggio gastrico (a digiuno con sondaggio frazionato e dopo pasto di Leube) reperti normali.

Esame urine: quantità media cc. 1250. Urea, gr. 16,5 nelle 24 h. (cifra media), pigmenti biliari ++++. Reazione di Hay dubbia, reazione di Petenkoffer negativa.

Nessun altro reperto patologico.

Resistenza globulare alle soluzioni ipotoniche nettamente aumentata (0,26-0,36).

Reazione di V. d. Bergh positiva diretta ed intensissima (non eseguito il dosaggio del pigmento).

Esame delle feci: feci formate, di consistenza poltacea, leggermente untuose all'aspetto, marcatamente fetide, di colorito normale. A volte di aspetto lievissimamente ipocolico. Stercobilina costantemente presente in discreta quantità. Grassi presenti abbondantemente (non eseguito dosaggio); proteine, amidi, cellulosa come di norma.

In sostanza ci trovavamo di fronte ad una malata in discrete condizioni generali, epatosplenomegalica da anni, da sette stabilmente itterica (col tipo dell'ittero da ritenzione) con qualche oscillazione nell'intensità della colorazione cutanea, irregolarmente e modestamente febbricitante.

Il problema diagnostico non si presentava facile. Ci trovavamo evidentemente nel vasto campo delle epatosplenomegalie, campo tuttora, malgrado tanti sforzi e tante ricerche, estremamente oscuro ed in cui il medico si muove con difficoltà forse maggiori che in ogni altro.

Malgrado (o forse a ragione di) queste grandi difficoltà diagnostiche le ipotesi logiche, che nel caso nostro potevano sorgere alla mente non erano molte.

Evidentemente potevano senz'altro essere scartate (e non occorre documentarlo) le malattie generali a risentimento epatosplenico, quali la degenerazione amiloide, le leucemie e pseudo-leucemie, il linfogranuloma maligno nella sua varietà addominale; egualmente fuori causa apparivano le epatosplenomegalie consecutive a forme infettive generali che nessun segno permetteva di supporre. Su di una particolare malattia infettiva, la lue, conveniva viceversa soffermare più a lungo il pensiero. È vero che la paziente negava recisamente ogni nozione d'infezione luetica, ed è vero che nulla nella sua anamnesi famigliare e personale indirizzava in questo senso e che ripetute indagini sierologiche, eseguite anche dopo riattivazione, erano negative. Ma d'altra parte alle deposizioni anamnestiche non è possibile attribuire valore assoluto e per quanto riguarda le reazioni sierologiche (e possiamo confermarlo anche sulla scorta di osservazioni personali) per l'appunto nelle lesioni epatiche si può loro attribuire scarso significato e ciò per il duplice motivo che negli itterici può forse a volte riuscire positiva o per lo meno dubbia una Wassermann in assenza di infezione luetica e sopratutto per l'assai più sicura e meglio accertata evenienza opposta e cioè che possono far difetto le reazioni sierologiche per l'appunto in caso di lue epatica. A questo riguardo però ci parrebbe più giusto affermare anzichè

vi sono delle sifilidi epatiche W-negative, *che vi sono, non raramente, delle epato ed epato-splenomegalie, che per il loro decorso clinico possono far pensare alla lue e che malgrado la negatività della W. guariscono, o quanto meno sensibilmente migliorano, con la cura specifica.* Può sembrare questo un ozioso giuoco di parole, ma forse non è. In un certo numero di casi di patologia epatica a diagnosi oscura, W-negativi, ed in cui un po' per incertezza diagnostica, un po' per scrupolo fu istituita una cura specifica, abbiamo visto a nostra grande sorpresa la forma cedere al trattamento. Su questo reperto la diagnosi di sifilide epatica fu posta tardivamente « ex iuvantibus » e naturalmente ai soggetti fu consigliata la continuazione perseverante della terapia. Ma malgrado tutto, la convinzione intima che la diagnosi da ultimo posta fosse esatta, non potemmo acquisirla mai. Attualmente abbiamo sott'occhio un gruppo di quattro casi, di cui alcuni seguiamo ormai da anni, portatori abitualmente quasi indifferenti di cospicue epato-splenomegalie, non itterici, nei quali a tratti insorge violento accesso febbrile della durata di 20, 30 o più giorni e che prostra ed accascia il malato e fece talora temere per la vita stessa. In questi 4 pazienti in cui non solo le reazioni sierologiche furono sempre negative, ma in cui nessun argomento può logicamente far pensare alla lue, ogni sforzo diagnostico riuscì vano. Non così i tentativi terapeutici. Noi abbiamo visto ripetutissimamente in questi soggetti la febbre e con essa il periodo di acuzie del male, cedere, talora con sorprendente rapidità, al trattamento salvarsanico. Uno di questi malati si è talmente convinto dell'efficacia per lui unica ed insostituibile del salvarsan, che recentemente durante uno dei suoi periodi febbrili, non trovando più alcun medico disposto a praticargli una terapia arsenobenzolica per averne egli terminato una serie da poco, e per le condizioni allarmanti del fegato, si acquistò da solo il farmaco e da solo se ne praticò le iniezioni, anche questa volta con risultato addirittura meraviglioso.

Abbiamo voluto fare questa lunga digressione, per ricordare che il criterio « ex iuvantibus » sulla scorta del quale, ed assai spesso di esso soltanto, è posta la diagnosi di sifilide epatica (1), (e anche di lues di altri organi, la lues polmonare ad es.), e ciò non solo nella pratica, ma anche in molti dei casi pubblicati e correntemente citati, è un criterio quanto mai infido e fallace, in questo campo più che in ogni altro. Noi riteniamo che tutti i casi in cui la diagnosi fu posta su questa sola base, debbano essere accolti con molta riserva.

Ritornando ora alla nostra malata, poteva la sintomatologia da essa presentata essere sostenuta da una infezione sifilitica? Tale infezione può assumere nella patologia epatica aspetti così diversi che una risposta univoca è difficile. Evidentemente non potrebbe trattarsi di una lesione secondaria: le grandi epatosplenomegalie sono in questi casi rarissime; l'ittero è frequente ed in tutte le possibili gradazioni (lieve, grave, gravissimo) ma qualunque debba essere il suo ulteriore decorso sia verso l'obito, che verso l'assai più frequente guarigione, il decorso è sempre breve, qualche giorno di solito, raramente qualche mese, mai degli anni come nel caso nostro. Basta questa considerazione quindi a far scartare una lesione del pe-

(1) Lafitte e Carrié nel recente trattato francese di patologia consigliano per l'appunto il criterio « ex juvantibus » come il più valido e sicuro per giudicare della natura luetica di una epatopatia.

riodo secondario e ciò senza tener conto che queste forme sono di regola ed in contrapposto a quanto si osservava nella nostra malata, assai mal sopportate. Viceversa la sifilide terziaria può assai più da vicino riprodurre il nostro quadro morboso. Nelle comuni forme sclerogommose il fegato può raggiungere un volume notevolissimo ed aumentare di consistenza come e più che nella nostra malata. Il decorso può essere irregolarmnete febbrile e prolungarsi per anni come nel caso nostro. Ma di regola la splenomegalia è più modesta, ma l'ittero il più spesso manca e quando è presente è di solito tenue, non raggiungendo mai le tonalità massime; ma sopratutto il fegato si dimostra nettamente lobato, bitorzoluto, irregolarissimo nella sua superficie e nel suo margine, in una parola tradisce facilmente alla palpazione la natura del processo anatomico che ivi si svolge. È vero che sono descritti casi di lue epatica a fegato liscio, simulanti le cirrosi ipertrofiche, di lue epatica ed epatosplenomegalica simulanti il morbo di Banti (Caussade e Milhit); ma a parte che si tratta di osservazioni più che eccezionalissime, la sopportabilità della forma è raramente così buona ed il decorso per quanto lungo difficilmente raggiunge i sette anni del caso nostro in condizioni pressochè stazionarie, ma l'ittero, l'abbiamo già ricordato, non è mai così cospicuo. Se mai maggior menzione merita la particolare forma di lue epatica descritta da Cassaigne; è questa inizialmente una comune forma sclerogommosa che ad un certo momento si complica con ittero da ritenzione per occlusione dei vasi biliari per retrazione cicatriziale. Ma si deve in questi casi supporre che l'ittero compaia tardivamente e non già, come nella nostra malata, apra il quadro morboso, e la splenomegalia difficilmente raggiunge valori cospicui. Infine va ancora ricordato che se si fosse presenziato una infezione luetica di così alta attività, difficilmente sarebbero mancate lesioni rivelatrici in altra sede Queste le considerazioni, che unite alla negatività delle reazioni sierologiche ed alla anamnesi, ci fecero scartare la ipotesi di una infezione luetica. Tuttavia per scrupolo ed anche in mancanza di meglio, all'inizio di sua degenza in Clinica fu praticata alla nostra paziente un'energica cura antiluetica, con risultato del tutto negativo. Per quanto può valere, è anche questo un criterio per negare tale affezione (2).

Esclusa la lue, escluso per ragioni evidenti il morbo di Banti (mancò la lunga fase anemica precedente, la forma si iniziò con ittero inteso, ecc.), escluse pure la rara endoteliosi splenica tipo Gaucher e la splenomegalia tromboflebitica, e non occorre giustificarlo, restava ancora a chiedersi: saremo di fronte a una cirrosi volgare di Laënnec in fase ipertrofica, varietà splenomegalica? Saremo di fronte ad una cirrosi del così detto tipo Hanot-Gilbert? La domanda è giustificata dalla possibilità che questa non frequente forma porti a grandi epato-splenomegalie, spesso relativamente ben tollerate e di lunghissima durata. Anche il movimento termico nella nostra paziente, benchè non frequente in questa forma, non stonerebbe del tutto. Anche l'ittero potrebbe forse rientrare in tale quadro morboso dove tuttavia non frequentemente figura e raramente raggiunge intensità notevoli. Ma per converso mal si comprenderebbe che l'ittero avesse lui iniziato la serie mor-

(2) Fra i diversi tipi di lesioni luetiche non fu discussa quella a tipo di morbo di Hanot la cui esistenza pare sicura e di cui un bel caso descrive recentemente CONDORELLI. All'infuori che per la sua eziologia la forma è clinicamente e anche anatomopatologicamente indistinguibile dalla forma di Hanot pura. Pertanto sarà discussa con questa.

bosa. Ed ancora manca nell'anamnesi della nostra paziente non solo l'alcoolismo, ma ogni causa lesiva per la cellula epatica e per di più la forma avrebbe avuto assai precoce il suo inizio (34 anni). Certo nessuno degli argomenti addotti è tassativo, ma non possono mancare di un notevole peso trattandosi di ipotesi diagnostica rara e resa poco probabile anche per altri motivi. Ma sopratutto è la stazionarietà, attraverso agli anni, del volume del fegato, la mole veramente enorme dei due organi ipocondriaci, e particolarmente l'assenza (dopo tanti anni di malattia!) di ogni segno di circolo collaterale, di stasi portale, l'assenza di ascite, la mancanza di edema e di ogni alterazione urinaria sia qualitativa che quantitativa, che ci convinsero che questa diagnosi era da rifiutare.

Abbiamo visto dunque che ad ogni ipotesi che ci si affacciava alla mente contrastava, tra gli altri un sintoma: l'ittero. Ed allora tentammo di rifare il nostro ragionamento diagnostico prendendo questo che fu, tra l'altro, in ordine cronologico, il primo segno, quale nostro filo conduttore.

Che tipo d'ittero presenziavamo nella nostra malata? Le classificazioni in questo campo sono infinite, diverse a seconda dei diversi autori, a seconda delle diverse concezioni patogenetiche. Si parla di ittero produttivo, da ritenzione, da riassorbimento, (Aschoff); di ittero meccanico, parenchimatoso, dinamico, misto (Landau e Held); di ittero angiocolitico, epatico, emolitico (Widal e Abrami), ecc. In questo mare di nomenclature diverse e di definizioni così spesso contrastanti, non sempre è facile assegnare un ittero all'una piuttosto che all'altra categoria. Del resto una assegnazione di questo genere può essere fatta assai spesso solo a diagnosi accertata e ciò per la ragione che la maggior parte di queste suddivisioni poggiano più che su constatazioni dirette, eseguibili al letto del malato od in laboratorio, su concezioni dottrinali relative alle singole forme morbose. Ma per chi desideri dal sintoma ittero risalire alla diagnosi di malattia, due sole sono fondamentalmente le varietà con cui questo può presentarsi alla nostra osservazione: un gruppo di itteri si comporta in modo assai prossimo a quanto si osserva nelle occlusioni delle vie biliari; di un secondo gruppo si può assumere a tipo l'ittero emolitico. Nel primo caso si ha ittero completo con passaggio in circolo e successivamente nell'urina di pigmenti, sali biliari e colesterina (per quanto l'eliminazione urinaria di questi ultimi elementi debba essere considerata come incostante); acolia od ipocolia con tutto il seguito sintomatico di questo fenomeno (dispepsia, cattiva utilizzazione dei grassi, abnormi fermentazioni intestinali e conseguentemente feci insolitamente fetide, ecc.); resistenza globulare aumentata; colorazione itterica marcata della cute e delle sclere; segni di impregnazione da parte dei sali biliari (quali prurito e bradicardia) e della colesterina (xantelasmi); siero itterico spesso in modo meno cospicuo di quanto si potrebbe supporre, V. d. Bergh positiva diretta, ecc., ecc. Nelle forme a tipo emolitico viceversa le feci sono ipercoliche o per lo meno normalmente coliche, la colorazione itterica non è mai molto intensa, mancano i segni dell'impregnazione colesterinica e dei sali biliari. Nelle urine non vi sono pigmenti, ma bensì di regola grandi quantità di urobilina e talvolta sali biliari. La resistenza globulare è diminuita o per lo meno normale, il siero più intensamente itterico di quanto si sarebbe supposto, la reazione di V. d. Bergh indiretta, ecc. Questi, accanto a molti altri, i principali segni che permettono di differenziare, grossolanamente se si vuole, seguendo soltanto le apparenze esteriori, ma tuttavia utilmente gli itteri in due grandi categorie.

È evidente che nel caso nostro l'ittero è di tipo meccanico. Basta questa sola constatazione a farci escludere l'ittero emolitico, che solo ricordiamo perchè itterica la nostra paziente è da lunghi anni. Sulla base degli stessi argomenti si può escludere la cirrosi ipertrofica splenomegalica con ittero, tipo Eppinger, comunque rarissima e sulla cui entità nosografica non tutti sono d'accordo. Questa forma marcatamente epatosplenomegalica ed itterigena, consisterebbe in una particolare cirrosi epatica nodulare ipertrofica, associata ad un ittero di tipo emolitico e di origine splenica, ma senza diminuzione della resistenza globulare. A parte la rarità veramente grandissima di questa malattia e la sua diagnosticabilità quasi sola anatomica, l'ittero deve essere di tipo emolitico e nel caso nostro è di tipo meccanico, deve esserci una iperemolisi e quindi evidentemente un aumento della bilina fecale e nel caso nostro (come meglio si vedrà più avanti) questa è diminuita. Bastano queste sole considerazioni dunque a togliere dal novero delle possibilità questa rara e discussa forma.

Due sole restano pertanto le diagnosi discutibili: il morbo di Hanot e l'ittero da ritenzione per occlusione delle vie biliari di qualunque origine, con o senza concomitante angiocolite cronica.

In un certo senso la diagnosi di morbo di Hanot, può essere la prima a presentarsi alla mente di fronte alla triade sintomatica: epatosplenomegalia, ittero, poussées febbrili, il tutto con buona conservazione delle condizioni generali. Ma cosa si deve intendere col termine di « morbo di Hanot? ». Si può dire che ogni autore dà a questa denominazione un significato diverso; ne consegue che per alcuni è malattia frequente, rara per altri, inesistente per certuni (il Banti ad esempio affermava di non aver mai visto casi di questa malattia ed una affermazione analoga viene attribuita a Foà e Bonome da Greppi); ne consegue ancora che si parla di una assai diversa e capricciosa distribuzione geografica, ecc., ecc.

Vediamo dunque un po' più da vicino che cosa dobbiamo intendere sotto questa denominazione: la prima descrizione di Hanot risale al 1876 ad un'epoca cioè in cui la classificazione delle cirrosi era ancora assai incerta ed in cui di molte forme morbose autonome, non si aveva ancora nozione chiara. Fu questa evidentemente la causa per cui più forme (« almeno due » Rössle) furono descritte sotto la medesima denominazione. Hanot nella sua prima pubblicazione così testualmente si esprimeva (3): « L'expression clinique n'est pas moins caractéristique; c'est une affection « qui s'accuse surtout par un ictère chronique dû à l'oblitération des ca- « nalicules biliaires et par une hypertrophie considérable du foie, sans « l'ascite, ni le développement anormal des veines sous-cutanées abdomi- « nales, qu'on observe dans la cirrose classique.

« ... Assez souvent l'étiologie n'a rien présenté de spécial; mais d'autres « fois, la sclérose a paru être subordinnée aux altérations des canalicules « biliaires, soit primitives, soit consécutives à la lithiase biliaire ».

È quindi evidente che Hanot intendeva descrivere sotto il nome di « cir-

(3) Queste citazioni e le successive riguardo a quest'A. sono riportate dal capitolo di Lafitte e Carrié nel trattato francese di patologia interna di Lafitte, dal capitolo di Villaret e Justin-Besançon, nel trattato di Roger, Vidal, Teissier, da quello di Rössle nell'anatomia patologica di Henke e Lubarsch ed infine dalla tesi di Lereboullet (questi ultimi due con completa bibliografia). Non mi fu possibile prendere visione diretta di nessuna delle pubblicazioni di Hanot.

rosi ipertrofica del fegato con ittero cronico », da un lato sicuramente quei casi oggi ben noti (ma allora pressochè del tutto ignorati) di cirrosi epatica con fegato grosso, quale così comunemente si osservano al seguito di stasi biliare cronica, dall'altro, forse, casi del tutto analoghi e sovrapponibili, ma in cui l'autopsia non lasciava riscontrare grossolane lesioni occlusive dei dotti biliari. Ma anche nei suoi successivi lavori, sulla reale esistenza e frequenza di tale ultima eventualità troviamo scarse informazioni, e assai spesso poco appaiono differenziabili questi casi dalla banale cirrosi da stasi biliare; Hanot anzi specificamente ne sostiene la sostanziale identità, facendo rilevare che si tratta sempre in un caso e nell'altro di cirrosi a punto di partenza dai vasi biliari e sembra ritenere sempre questo tipo di cirrosi come consecutivo ad un ostacolo al deflusso della bile, ora (il più spesso) riscontrabile a carico dei grossi dotti biliari, più raramente (nei casi in cui tale ostacolo sfugge all'osservazione anatomica) indovato a livello dei fini canalicoli intraepatici. Questo concetto si chiarisce maggiormente nel raffronto che egli stesso pone tra i casi suoi ed i reperti sperimentali nello stesso anno pubblicati da Charcot e Gombault di cirrosi consecutiva a legatura del coledoco e questi reperti sperimentali egli considera come identici ai suoi spontanei. Ed ancora chiarificatrice è la rivista che Egli stesso fa dei momenti eziologici della malattia o sindrome che da lui prende nome e fra i quali in prima linea viene l'ostruzione calcolosa del coledoco. Infine si può ritener sicuro che fra i casi originali descritti dall'Hanot (che parla di eccezioni alle regole da lui stesso poste e dice vi possono essere forme non itteriche e che anzi la forma itterica non è che una delle molte cirrosi ipertrofiche) e fra quelli successivamente illustrati, sono illegittimamente entrate forme allora non ancora identificate e fra gli altri, casi di ittero emolitico, di varietà ipertrofica della cirrosi di Laënnec, ecc.

L'iniziale confusione che inevitabilmente data l'epoca, si trovava nelle memorie di Hanot, non è più cessata. Non sono mancati, è vero, tentativi di chiarificazione, ma tuttavia la confusione permane e si continuano a comprendere sotto la stessa etichetta le forme più disparate, a tal punto che mentre, come già fu ricordato, Banti, Bonome, Foà, affermarono di non aver mai visto casi diagnosticabili per morbo di Hanot, e List a Berlino ne vide un caso su 35 sezioni e Roch e Wohlers a Ginevra, in un trentennio, ne diagnosticarono due su 431 autopsie di cirrotici, per altri AA., specie francesi questa diagnosi è comunissima e ancora nel 1909 Pel affermava che in Olanda la frequenza della cirrosi di Hanot è appena inferiore a quella della forma di Laënnec. Ad accrescere poi la confusione, la maggioranza degli AA. non specifica cosa ciascuno intenda designare sotto il nome di malattia di Hanot.

Tuttavia, come già detto, tentativi di chiarificazione non sono mancati. Si cominciò con lo staccare da questo gruppo le cirrosi venose ipertrofiche, la varietà epatomegalica od epatosplenomegalica della cirrosi di Laënnec, quella che i francesi chiamano cirrosi ipertrofica semplice o cirrosi del tipo Hanot-Gilbert. Separazione questa che se può talora presentare qualche difficoltà clinica, d'altronde per lo più superabile, è ampiamente giustificata e di regola anche facile dal punto di vista istologico. La separazione dell'ittero emolitico non presenta naturalmente nessuna difficoltà data la sua attuale chiara identificazione. Ma anche così decurtato il campo restava assai troppo vasto. Si deve sopratutto al Kretz il più efficace

tentativo di riordinamento e nello stesso tempo di salvataggio della individualità nosologica del morbo di Hanot. Questo A., seguìto poi si può dire da tutti coloro che si sono occupati dell'argomento, scinde fondamentalmente il quadro dell'Hanot in due forme distinte, forme che oggi in taluna letteratura francese vanno rispettivamente sotto i nomi di sindromi di Hanot e di morbo di Hanot (l'uno e l'altra poi sono da nettamente separare dalle già ricordate cirrosi tipo Hanot-Gilbert che sono ancora e sicuramente tutt'altra cosa). Sotto il nome di *sindrome di Hanot* si intende una sindrome itterigena, con ittero di tipo da stasi, con fegato grande in istato di cirrosi a punto di partenza biliare, e per lo più, ma non obbligatoriamente, con splenomegalia. Questa sindrome può essere suscitata da forme morbose numerose, il più frequentemente da stasi biliare per litiasi occlusiva, e fra le altre *dal morbo di Hanot*. Secondo gli autori ricordati oggi sotto il nome di morbo di Hanot si dovrebbe intendere un'individualità nosologica la cui estrinsecazione clinica coincide fondamentalmente con quella della sindrome di Hanot di cui fa parte, ma nella quale manca a spiegarne la genesi, un ostacolo apprezzabile al deflusso biliare (di altri caratteri distintivi di questa malattia si parlerà particolareggiatamente più avanti). Per inciso va notato subito intanto, che il nome di morbo o malattia di Hanot quale è usato dalla maggioranza degli autori e quale anche noi adottiamo per semplicità di cose e per evitare confusione con la sindrome di Hanot, in realtà sembra essere inesatto. Infatti i più, fra i moderni studiosi dell'argomento che ammettono l'esistenza di una tale individualità nosologica, pensano trattarsi non già di una malattia vera e propria ad agente eziologico unico, ma di un complesso sintomatico ed anatomico suscitabile da diversi fattori fra i quali il meglio accertato sembra essere la lue (Condorelli ed altri).

Ma ritornando ancora alle difficoltà classative, benchè i criteri ora esposti siano stati praticamente accettati da tutti, pure la confusione non è cessata; ad esempio il già più volte citato recente trattato francese di patologia del Lafitte (1929), pur accogliendo queste vedute e dedicando anzi un apposito paragrafetto alla distinzione tra sindrome e morbo di Hanot, nel trattare poi di quest'ultimo, ne descrive, fra le varietà cliniche, casi da riportare ad occlusione calcolosa delle vie biliari, ad angiocolite, ecc.

Comunque, per quanto riguarda noi, resti chiarito che col nome di *morbo di Hanot* intendiamo alludere esclusivamente alla forma morbosa ricordata nel senso e nei limiti stabiliti da Kretz e che abbiamo sopra specificato; e sia chiaro ancora che adottiamo il nome di morbo di Hanot (rifiutando quelli di cirrosi e di sindrome di Hanot) esclusivamente per chiarezza e per evitare confusioni, ma che non intendiamo con questo per nulla prendere posizione nella questione se tale evenienza morbosa debba essere considerata come una malattia vera e propria o soltanto come un complesso sintomatico ed anatomico.

Così delimitato il campo nostro, vediamo quale ne è il quadro clinico, quale l'aspetto anatomico, quale il comportamento fisiopatologico.

Dal punto di vista clinico fondamentalmente il morbo di Hanot dovrebbe corrispondere ad una epatomegalia notevolissima con fegato duro, con margini arrotondati a superficie regolare e liscia. Splenomegalia notevole, con organo duro e liscio conservante la normale sua configurazione esterna. Ittero notevolissimo, che può raggiungere le più alte tonalità, con tutti i

segni della colemia (prurito, bradicardia, ecc.), passaggio nell'urina di pigmenti e sali biliari, assenza secondo Chauffard di ipercolesterinemia, però non rara presenza di xantelasmi, resistenza globulare aumentata, V. d. Berg intensamente positiva diretta; in una parola quindi tutti i segni dell'ittero del tipo da stasi. Però le feci sarebbero non acoliche, ma di regola anzi ipercoliche. Mancano o sono relegati in un secondo piano tutti i segni dell'ipertensione portale (quindi non ascite, non sindrome urinaria, non circolo collaterale, ecc.); però potrebbero aversi non eccezionalmente *ematemesi* anche imponenti. La malattia progredirebbe per *poussées* successive caratterizzate da violenti accessi febbrili che possono raggiungere e superare i 39-40° e che dopo 10-30 giorni circa, sogliono cadere lasciando il posto a dei periodi più o meno lunghi (anche di mesi) di apiressia e di relativo benessere. Il decorso globale sarebbe piuttosto mite, permettendo una buona conservazione dello stato generale, un normale appetito (anzi taluni autori parlano di una vera e propria bulimia), una sopravvivenza lunghissima. Secondo Lereboullet la durata media sarebbe di otto anni e la morte interverrebbe a volte per insufficienza epatica, a volte per malattie intercorrenti.

Queste le linee fondamentali del morbo di Hanot e non si può non riconoscere che la fisionomia clinica della forma è abbastanza netta seppure la differenziazione di essa da altre possa talora presentare gravi ed anche insormontabili difficoltà. Ma il peggio si è che la relativa tipicità clinica della malattia è subito infirmata dalla ammissione di infinite varianti ed eccezioni. Le principali varietà di cui abbiamo trovato menzione nella letteratura (specie francese) sono le seguenti: forma ipersplenomegalica con fegato normale o di poco ingrandito (Gilbert e Fournier, Cassaigne); forma a milza piccola e magari anche atrofica con fegato grande (Gilbert e Cassaigne); forma a fegato atrofico (Gilbert e Lereboullet); casi in cui la splenomegalia precede la tumefazione epatica sono descritti accanto a casi in cui quella segue questa (Chauffard); morbo di Hanot senza ittero (Lereboullet); forme con ascite (Schachmann); forme permanentemente apirettiche, forme permanentemente febbrili, forme a decorso acuto (esito in meno di un anno (Raymond, Kiener, Williams, Lereboullet); forme ad evoluzione indefinita (Cassaigne e Chiray); forme con o senza adenomegalia. Dal punto di vista dell'età si riconoscono ancora forme degli adulti, forme dei giovani accompagnate o meno da deformazioni ossee e da « infantilismo biliare » (Lereboullet); forme del neonato, assai spesso congenite, e per lo più rapidamente mortali. Infine, dal punto di vista eziologico Caussade e Levy-Fraenkel ne riconoscono ancora una varietà luetica. E non siamo per nulla sicuri di non aver dimenticata qualche possibilità.

È facile comprendere come l'estendere così senza limiti i confini sintomatologici della malattia equivale non ad aumentarne l'importanza, ma bensì a distruggerne l'entità nosologica. È evidente che con tutte le eccezioni ammesse, qualunque forma morbosa epatica, splenica od epato-splenica, che non si sappia assegnare ad un quadro clinico ben definito, può agevolmente venir diagnosticato per morbo di Hanot e questo spiega bene il perchè per taluni questa malattia sia tanto frequente. Ma è anche altrettanto evidente che sotto questa comoda denominazione si indicano così forme che non hanno fra di loro la più lontana parentela, nè clinica, nè genetica. Se si aggiunge il decorso lunghissimo, a volte indefinito della malattia e

la conseguente quasi costante assenza di controlli isto-anatomici, ben si comprende come questa sia divenuta per molti una diagnosi di comodo, una diagnosi fittizia.

Se si vuole quindi mantenere questa individualità morbosa bisogna in blocco respingere tutte le possibili ora ricordate eccezioni e mantenere il nome di morbo di Hanot al quadro clinico classico quale abbiamo prima accennato.

Questo quadro clinico nella sua forma pura, vorremmo dire ideale, e poi veramente tipico del morbo di Hanot?

Certo il suo presentarsi al completo (evenienza questa indubbiamente rara) costituisce un complesso caratteristico, ma che non può tuttavia ritenersi patognomonico. Lereboullet nella sua tesi del 1902 ed in pubblicazioni successive (riprendendo ricerche di Gilbert e Fournier) descrisse una sindrome clinica indifferenziabile dalla malattia di Hanot, salvo una certa maggior preponderanza della milza sul fegato, sostenuta da angiocoliti capillari croniche a riacutizzazioni subentranti. La splenomegalia sarebbe da interpretarsi come una milza infettiva. È vero però che questa sindrome non è generalmente accolta come un'entità nosologica e che, come fanno giustamente rilevare Satta e Condorelli, essa s'identifica col morbo di Hanot, non solo clinicamente, ma probabilmente anche dal lato anatomo-istologico, e tutto fa ritenere che si tratti di un tutto unico.

Ma un'altra evenienza va ricordata a questo proposito ed è questa rappresentata da certe forme di occlusione, per lo più calcolose, delle vie biliari. Dobbiamo dire subito che, per quanto ci consta, non si trova nella letteratura nessuna descrizione « ex professo » di occlusione delle vie biliari che assuma il tipo di morbo di Hanot. Particolarmente male con un'evenienza di questo genere si accordano questi fatti: la splenomegalia che non si saprebbe spiegare con la sola stasi biliare; gli accessi febbrili subentranti; le feci, nel morbo di Hanot descritte come ipercoliche, nella occlusione classicamente date come acoliche; la mancanza nell'anamnesi di coliche addominali rivelatrici dell'avvenuta occlusione.

Tuttavia, malgrado questi innegabili ostacoli che si direbbe dovessero concedere una diagnosi differenziale a prima vista, pure evidentemente in casi determinati devono poter sussistere straordinarie rassomiglianze: come spiegare diversamente il caso di Rosenstein in cui l'autopsia dimostrò l'incuneamento di un calcolo dove in vita era stata posta diagnosi di morbo di Hanot? Come spiegare il caso di Fürbringer in cui di identico errore ci si avvide alla laparatomia esplorativa ed i numerosi casi del genere spigolati nella letteratura da Mangelsdorf? E d'altra parte lo stesso Hanot non considerava, lo abbiamo già visto, i casi della malattia che da lui prende nome, come estremamente simili o anche identici a talune forme da ostruzione delle vie biliari sia spontanee nella casistica sua, che sperimentali nelle ricerche di Charcot e Gombault? D'altra parte anche i dati che mal si accordano con l'eventualità di una occlusione e che vengono considerati come altrettanti criterii differenziali, e già ne abbiamo accennato, possono forse essi pure ad un attento esame trovare una spiegazione. La mancanza di coliche addominali non è per nulla patognomonica; incuneamento o migrazione di calcoli si possono avere, non di frequente s'intende, senza il minimo dolore, in modo del tutto inavvertito. A questo proposito abbiamo tutta una casistica assolutamente documentatrice; nel Veneto, dove sicu-

ramente la calcolosi biliare si presenta con assai grande frequenza, e dove di conseguenza abbiamo potuto vedere una ampia casistica del genere, abbiamo più volte osservate delle, se così può dirsi, « coliche biliari anestetiche » totalmente sfuggite alla sensibilità del paziente e tuttavia documentate dall'eliminazione di grossi calcoli o dall'incuneamento di uno di essi nel coledoco con tutto il suo seguito sintomatico. Il mio Maestro ricordò in una sua lezione il caso tipico di una signora da anni itterica, che di tratto in tratto presentava febbre elevatissima a tipo bilio-settico, col cadere della quale eliminava, sempre senza mai il minimo dolore, numerosi calcoli faccettati.

La febbre? Ma se si ammette, ed il caso ora citato ne presenta un tipico esempio, un'infezione cronica o recidivante delle vie biliari, tanto facile in caso di stasi, ecco che gli accessi febbrili possono trovare la loro spiegazione. La splenomegalia certo non è facile ad inquadrarsi, ma anche qui si potrebbe forse ritornare alla ammessa infezione biliare ed analogamente a quanto sostengono Gilbert e Fournier e dopo di loro Lereboullet, che considerano da questo punto di vista la milza come una grossa ghiandola, come una grande stazione linfatica satellite del fegato, supporre una milza infettiva e forse infettiva e da stasi ad un tempo.

Resterebbe quale elemento differenziale la diversità nella eliminazione della bilina: feci ipercoliche nel morbo di Hanot, feci acoliche nella occlusione. Villaret e Besançon ne fanno un elemento di differenziazione assolutamente sicuro. Ma è proprio vero che nella cirrosi di Hanot le feci sono ipercoliche? Hanot parlava addirittura di un « diabete biliare » e lui stesso e dopo di lui i più autorevoli autori che s'occuparono dell'argomento ne fecero uno dei capisaldi della pretesa sindrome di *iperepatismo* che della malattia starebbe a base. Ma come fu vista questa ipercolia? Se si scorre la letteratura non si può a meno di restare meravigliati osservando che questa così importante affermazione fu dedotta esclusivamente dal colore delle feci ed in qualche caso dei reperti di sondaggi duodenali. Si noti di più che non mancano nemmeno autori che osservarono feci, sempre macroscopicamente, di aspetto ipocolico. A nostra cognizione determinazioni della bilina in casi di morbo di Hanot mancano quasi nella letteratura. Ne troviamo una ad opera di Eppinger, un'altra recentemente di Condorelli, e il dato troviamo rilevato in quel gruppo di casi che Greppi descrive sotto il nome di « epatite ipertrofica infettiva con ittero e splenomegalia ». I risultati di questi autori non sono forse facilissimamente interpretabili perchè ricorsero a tecniche diverse non confrontabili fra loro e delle quali non sempre si conoscono i valori normali, particolarmente tenuto conto delle cifre dell'emoglobina. Tuttavia si può dire che nel caso di Eppinger l'eliminazione della bilina era normale o inferiore alla norma e tale diminuzione era nettamente osservabile in tre su quattro dei casi di Greppi ed in quello di Condorelli. Va notato che di regola tali cifre risultano basse non solo in via assoluta, ma anche se poste in relazione al singolo soggetto, cercando di rapportarli (come abbiamo fatto quando non ne mancavano i dati) alla concentrazione emoglobinica ed alla massa corporea (1).

---

(1) È allo Zoia che particolarmente dobbiamo questi concetti. Fu questo autore a sostenere il significato di specchio dell'emolisi che spetta alla bilina, fu questo A. ad osservare che i due dati, cifra dell'emoglobina ed eliminazione della bilina, devono essere considerate solidalmente. Osserva lo Zoia che « un dato emometrico per es. 90,

D'altra parte un'altra considerazione: quale è il significato dell'ipercolia? Evidentemente l'ipercolia non può che essere espressione di una iperproduzione di bile (di diabete biliare parlava Hanot) e in particolare di una iperproduzione di pigmenti che dovrebbe essere anche assai notevole se malgrado la grande quantità di pigmenti che impregnano i tessuti e vanno persi con l'urina, le feci continuano ad essere ipercoliche. E su tale concetto dell'ipercolia insistono ancora recentemente (1928) Villaret e Justin-Besançon nel massimo trattato francese di patologia. Ma alla bilirubina non si conosce che una sola origine: l'emoglobina. Quindi senza possibilità di discussione ipercolia dev'esser sinonimo di iperemolisi. Bisognerebbe dedurne pertanto che la malattia di Hanot è una forma fortemente emolitica. Sussiste ciò? Non pare. Le resistenze globulari sono aumentate anzichè diminuite, nè la clinica nè l'anatomia patologica ci dimostrano quelle alterazioni (pigmentazioni, depositi ferrici, ecc.) che sogliono accompagnare l'iperemolisi. L'esame del sangue non fa rilevare alcun sintoma di emopoiesi più attiva; dovrebbe quindi trattarsi di una malattia emolizzante e nella quale per di più l'organismo mal ripara alle perdite, una malattia quindi gravemente anemizzante. Viceversa classicamente viene descritta come una malattia cronica, talora a decorso indefinito, ottimamente tollerata, in cui la crasi sanguigna permane relativamente eccellente anche, per quanto possibile, nei momenti di acuzie del male.

Resta quindi evidentemente assodato che di ipercolia nel morbo di Hanot non si può parlare, al massimo è possibile che questi malati siano normocolici, tenuto conto del pigmento che si perde per altra via e naturalmente della loro massa emoglobinica. Le affermazioni in contrario rappresentano degli evidenti errori, resi possibili dalla mancanza di dosaggi diretti e dalle scarse nozioni sul ricambio emoglobinico del tempo in cui furono formulati questi concetti che quasi senza critica si trascinarono poi fino ad oggi.

---

oppure 50, è l'espressione del concorrere di due momenti sopratutto, cioè distruzione e produzione dell'emoglobina. Potrebbe infatti aversi una determinata quantità d'emoglobina per il fatto che, normale essendo la produzione della emoglobina, se ne distrugga sempre in una data misura superiore alla norma. Ma potrebbe aversi quella stessa quantità di emoglobina quando se ne formasse in quantità minore della normale e solo se ne distruggesse in misura corrispondente; oppure quando, essendo pur sempre aumentata la quantità di emoglobina che si distrugge, la quantità che se ne riforma sia tale da compensarla sempre quasi completamente.

Riferendosi alle due cifre date sopra per esempio, si potrebbero avere questi tre casi:

	per la 1ª	per la 2ª
1) Emoglobina formata	110	110
Emoglobina distrutta	20	60
Dato emometrico risultante em.:	90	50
2) Emoglobina formata	95	55
Emoglobina distrutta	5	5
Ne risulta sempre il dato em.:	90	50
3) Emoglobina formata	190	250
Emoglobina distrutta	100	200
Ne risulta sempre il dato em.:	90	50 ».

Altrettanto evidente è anche il caso opposto e chiaramente ne risulta che una cifra di bilina di per sè presa deve considerarsi sprovveduta di ogni significato e che non si potrà parlare di aumentata o diminuita eliminazione di bilina se non tenuto conto della massa emoglobinica.

Sussiste allora almeno il fatto opposto e cioè che nella occlusione calcolosa le feci siano acoliche? Se l'occlusione è completa evidentemente sì, benchè la nostra pratica c'insegni che anche in casi di occlusione completissima, tracce di bilina non mancano si può dire mai, probabilmente per piccole quantità di bilirubina deversate nel tubo gastrointestinale dalle ghiandole digestive, itteriche come tutto l'organismo, e che hanno quindi subìto l'usuale destino. Ma a parte questa eventualità, non bisogna credere che, ad esempio, nell'incuneamento di un calcolo nel coledoco l'occlusione totale sia l'evenienza più frequente. Noi abbiamo osservato numerosi casi in cui l'incuneamento di un calcolo, controllato poi al tavolo operatorio, era avvenuto, si può dire, sotto i nostri occhi, ed al quale era seguita al completo l'usuale sindrome itterica ed in cui pur tuttavia l'aspetto macroscopico delle feci non dimostrava alterazioni cospicue. È indubitabile che perchè una ipocolia si renda macroscopicamente manifesta deve essere di altissimo grado, sfiorare quasi la acolia, altrimenti solo il dosaggio chimico può rendercene ragione.

È questa per noi una ricerca di valore eccezionale, di gran lunga quella capace di più utili ed univoche informazioni e viceversa raramente eseguita in ogni caso, rarissimamente in malati di questo genere. È perciò che vorremmo insistervi un momento. Qualche anno fa Greppi riprendendo ricerche di Tewen e continuando l'indirizzo da anni propugnato dal suo Maestro, lo Zoja, proponeva di stabilire un indice emolitico che risulta dal rapporto tra tasso di emoglobina, peso corporeo (che serve per una approssimativa valutazione della massa sanguigna) e quantità di bilina escreta nelle 24 ore. Questo indice emolitico, proposto per lo studio delle anemie, doveva dare un immediato apprezzamento complessivo delle condizioni del ricambio dell'emoglobina ed indicarci nel caso in esame l'andamento dei fenomeni emolitici e se l'anemia osservata fosse principalmente da riportare ad aplastia del midollo o ad iperemolisi. Noi da anni ormai eseguiamo nei nostri malati questa ricerca ed in genere non possiamo che lodarcene. È vero che i reperti ottenibili vanno interpretati con una certa larghezza, che spostamenti in vario senso possono aversi per molte cause al di fuori di quelle ricercate, che non pare si possa stabilire un parallelismo stretto tra eliminazione della bilina e emolisi (in questo senso depongono assai chiaramente anche ricerche recenti fatte eseguire nella nostra Clinica a Molinari) ma tuttavia sia pure con tutte queste limitazioni la ricerca ci sembra veramente utile e proficua. Questo indice emolitico non ha tuttavia incontrato il favore di tutti e recentemente Micheli autorevolmente ne fece qualche critica dicendo che in sostanza tale indice non aveva introdotta nessuna nozione nuova nè dava informazioni più attendibili della semplice determinazione della bilina. E a noi questo sembra sostanzialmente vero, ma tale indice emolitico ha per noi il vantaggio di una forma di notazione semplice e facile, di immediata compressione che tiene conto in sè dei già ricordati classici insegnamenti dello Zoja, che ci dà cifre perfettamente raffrontabili fra loro qualunque sia la tecnica usata, e dà del ricambio emoglobinico una espressione più oggettiva ed uniforme.

Ma lasciando da parte questa discussione che esorbita dalla nostra trattazione, la ricerca dell'indice emolitico o il dosaggio della bilina, fu troppo spesso trascurato nei casi di ittero franco (non naturalmente negli itteri emolitici). Noi pensiamo che ciò sia dovuto alla considerazione che date le

quantità notevoli di pigmento che si perdono in questi casi nei tessuti e si eliminano per via renale, la determinazione della bilina non è più capace di alcuna informazione sull'entità dell'emolisi. E in realtà, quell'indice emolitico che in questi casi si stabilisce, di tutto ci può parlare fuorchè dell'entità dell'emolisi stessa, ma viceversa sarà capace di preziose informazioni sulle condizioni delle vie biliari. L'indice emolitico, così com'è stato stabilito, è forse un po' basso, nel senso che mentre frequentemente anche in casi normali si possono rilevare indici che superano anche notevolmente l'unità, quasi mai è dato riscontrare cifre all'unità inferiori; è questo del resto un reperto, si può dire ignorato, nella patologia chè la evenienza di una ipoemolisi può considerarsi come esorbitante dalle possibilità patologiche (5). Ne risulta che per noi il trovare stabilmente in un itterico un indice emolitico nettamente inferiore all'unità, anche se l'aspetto grossolanamente macroscopico delle feci è normale, ci testimonia con notevole sicurezza che quello è un ittero da occlusione. Potrà restare a discutere se sarà, come nella stragrande maggioranza dei casi una occlusione delle grosse vie o se l'ostacolo andrà ricercato più a monte, in stenosi dei canalicoli biliari intraepatici al seguito di angiocoliti o periangiocoliti, ma si tratterà sempre di occlusione. È vero che reperti analoghi si potranno anche trovare in casi di lesioni funzionali dellà cellula epatica (ittero per parapedesi nel senso di Minkowski) ma è raro che lesioni di questo genere portino a molto notevoli diminuzioni della escrezione di bilina e d'altra parte non è facile che malattie che riconoscono tale base possano avere decorsi altrettanto lunghi. D'altra parte, come meglio si vedrà più oltre, tra itteri per lesione delle più fini diramazioni biliari, delle radici stesse dei canalicoli ed itteri da alterazione cellulare, la differenza non è forse tanto grande. Insistiamo che nè l'aspetto macroscopico delle feci, nè la ricerca qualitativa della bilina possano darci alcuna informazione; è indispensabile il dosaggio quantitativo, più esatto possibile e rapportato alla massa emoglobinica del soggetto in esame (6). Ricerca questa fedele, insostituibile, d'interpretazione univoca, di esecuzione facilissima, che ben merita di entrare larghissimamente nella pratica.

Tirando dunque le somme di questa lunga digressione, dobbiamo concludere che dal punto di vista clinico nessun dato nè diretto nè di laboratorio può essere sufficiente ad individualizzare in modo assoluto un quadro di pertinenza esclusiva del borbo di Hanot.

---

(5) Recentemente Levi, lavorando sotto la direzione di Greppi nella Clinica di Milano, vide in casi di diabete una diminuzione dell'I.E. Ricerche, analoghe e quasi contemporanee eseguite in questa Clinica da Molinari non confermano tale dato.

(6) Per il dosaggio della bilina mi valgo della tecnica da me descritta che, molto semplice, dà risultati per scopi clinici sufficienti. La bilina viene calcolata in unità Terwen e cifre normali vengono considerate 300 U. T. per 24 h. (che equivarrebbero secondo Terwen a 120 mmgr., la cifra considerata normale da Greppi) per un soggetto di corporatura media (70 Kg.) avente emoglobina = 100 al Sahli. Il calcolo dell'indice emolitico si fa quindi semplicemente secondo la seguente formula:

$$\frac{70}{P} \times \frac{100}{Hb} \times \frac{U.\,T.}{300} = I.\,E.$$

dove P sta per il peso espresso in Kg., Hb per l'emoglobina in gradazione del Sahli ed U. T. indica le unità Terwen di bilina eliminata nelle 24 h. 70,100 e 300 rappresentano i relativi valori considerati per normali. L'indice emolitico (I. E.) dovrebbe normalmente oscillare intorno ad I.

Vediamo ora se dal punto di vista fisiopatologico ed istoanatomico una tale delimitazione è possibile.

Dovrebbe il morbo di Hanot essere una sindrome da iperepatismo.

Classicamente infatti fu ammesso che accanto alla insufficienza epatica esistesse una iperfunzione di quest'organo; rappresentanti di questa sindrome sarebbero il morbo di Hanot in prima linea, le cirrosi pigmentarie con o senza diabete bronzino e certe particolari forme di diabete, taluni itteri infettivi. Il concetto di iperepatia in genere poggia su reperti istologici ed osservazioni fisiopatologiche. Dal punto di vista morfologico si osservò che non si hanno di regola fatti degenerativi, le cellule non sembrando alterate nè nel loro protoplasma nè nel nucleo. Si possono osservare fenomeni di ipertrofia cellulare e nucleare; a volte cellule plurinucleate, eccezionalmente figure cardiocinetiche, inoltre potrebbe aversi una vera e propria iperplasia, ossia formazione di elementi nuovi. Sarebbero infine le cellule epatiche ricche di glicogene a testimonianza della loro attività funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico l'iperepatia sarebbe dimostrata dall'iperbiligenesi, dall'iperazoturia, da alterazioni del ricambio idrocarbonato e del ferro.

Oggi, per consenso quasi unanime, a questi diversi argomenti non può essere attribuito pressochè alcun valore; della insussistenza del fenomeno aumentata biligenesi abbiamo già detto; nelle alterarazioni del ricambio idrocarbonato intervengono troppi diversi elementi ed organi disparati perchè possa esserne fatta imputazione ad una esaltata attività epatica; quanto alla iperazoturia e alle alterazioni del ricambio del ferro (assenti del resto sia l'una che l'altra nel caso specifico del morbo di Hanot) pare dovuta la prima distruzione dei tessuti, a fenomeni autolitici, le seconde sono di genesi ancora assai oscura, ma non paiono riportabili alla supposta iperepatia.

Quanto alle osservazioni istologiche è indubitabile che quando lesioni del fegato si stabiliscono lentamente, le zone che lo possono entrano in iperattività vicaria, e si stabilisce così in determinati distretti una specie di iperplasia compensatrice. È molto verosimile che le ricordate osservazioni istologiche abbiano colpito per l'appunto dette zone. Osservazioni istologiche più accurate dimostrano infatti cellule degenerate, alternate con cellule sane ed ipertrofiche (Garnier e Reilly). Del resto per il caso specifico del morbo di Hanot il decorso clinico è più istruttivo di ogni ragionamento. La letteratura c'insegna che per quanto lungo sia il decorso morboso, quei casi che non vengono troncati da malattie intercorrenti, finiscono immancabilmente con la sindrome di insufficienza epatica, spesso esplosa acutissimamente, a crisi.

Dunque la sindrome iperepatia con ogni verosimiglianza non esiste, certamente nella malattia di Hanot. Al massimo si può dire che le lesioni anatomiche proprie a questa malattia relativamente rispettano la cellula epatica. Si può dire che la cirrosi in questi casi (come del resto in ogni cirrosi biliare banale) partendo dai canalicoli biliari anzichè dai capillari portali e susseguendo anzichè precedendo la iperproduzione connettivale alla degenerazione cellulare (7) e dimostrando infine questo connettivo scarsa tendenza alla retrazione, al contrario sempre che nelle cirrosi venose, la fun-

(7) Recentemente da taluni autori si pone in dubbio tale origine della cirrosi tipo Hanot e si affaccia anche per essa l'ipotesi di una lesione primivitamente cellulare. Questi concetti troveranno trattazione più oltre.

zionalità epatica inizialmente è poco compromessa; il che spiega la lunghissima sopravvivenza in condizioni generali discrete di questi malati.

Comunque anche qui nulla di notevolmente caratteristico e patognomonico.

Resterebbe dunque a puntello di questa entità nosografica solo il suo quadro anatomo-istologico. Per evitare ripetizioni non vogliamo entrare per ora nello studio di dettaglio dell'istologia della forma di Hanot, chè vi abbiamo accennato e che partitamente ne tratteremo più oltre. Ma già fin d'ora vogliamo rilevare che un'identica morfologia può osservarsi, se pur raramente, per occlusioni biliari croniche o per ricorrenti angiocoliti. Lo possiamo dedurre non fosse altro dai già ricordati scambi diagnostici di Rosenstein, di Fürbinger, di Mangelsdorf, lo possiamo dedurre anche dai pure già citati lavori di Hanot che considerava i reperti suoi spontanei completamente sovrapponibili a quelli sperimentali per legatura del coledoco di Charcot e Gombault.

Ma esisterà allora realmente un genuino morbo di Hanot? Parrebbe di sì: ne fanno fede non numerose forse, ma sicure osservazioni cliniche, fra le quali ricordiamo un caso di Eppinger ed in Italia quelli di Antonelli, Fabris, Satta ed i recenti di Condorelli ed ancora almeno uno dei casi di Greppi (quello corredato da autopsia) benchè questo A. si valga a bella posta di altra terminologia. Ma allora infine cosa dovrebbe considerarsi come morbo di Hanot? Noi provvisoriamente non sapremmo definirlo che come una sindrome morbosa, suscitabile da cause eziologiche ignote e probabilmente multiple, caratterizzata da un ittero cronico completo a tipo di ritenzione, ma con feci non acoliche (o per lo meno non completamente acoliche) da una grande spleno-adeno-epatomegalia con fegato cirrotico a tipo biliare e decorso accessionalmente febbrile e tuttavia relativamente mite ed estremamente cronico, *sindrome stabilitasi a vie biliari normalmente pervie*.

Vedremo in seguito che anche questa definizione, che adottiamo solo per comodità ed a titolo provvisorio, non risulterà del tutto sufficiente alla luce della nostra casistica. Noi la enunciamo solamente per darci una più solida base nella discussione della nostra malata.

Ritornando infatti ad essa, dopo così lunga digressione, quale doveva essere il nostro orientamento?

Due diagnosi possibili continuavano a starci di fronte: occlusione subtotale delle vie biliari con probabile angiocolite cronica e morbo di Hanot genuino nel senso ora chiarito.

L'una e l'altra evenienza abbiamo lungamente studiate senza poter giungere ad una decisione. A formulare la prima diagnosi ci rendeva estremamente perplessi il fatto che, benchè come abbiamo visto, una sindrome di questo genere fosse logicamente ammissibile e ricostruibile indirettamente attraverso implicite e collaterali ammissioni e una scarsa casistica d' eccezione, pur tuttavia, che questo quadro clinico sia suscitabile da fenomeni occlusivi od angiocolitici non si trova, diciamo così, ufficialmente consegnato nella letteratura. D'altra parte anche l'estrema incertezza dell'entità nosologica dell'Hanot non poteva a meno di renderci grandemente dubitosi. La quasi totalità dei sintomi poteva deporre indifferentemente nell'uno e nell'altro senso. Tuttavia, l'assenza assoluta di ogni fenomeno doloroso, pur con le restrizioni prima fatte, indubbiamente si opponeva alquanto al concetto della occlusione. Poteva forse l'unica colica addominale della ma-

lata sofferta quattro anni prima dell'inizio della malattia attuale e che la condusse al tavolo operatorio con diagnosi di appendicite, essere stata una colica epatica misconosciuta? L'esatto rilievo anamnestico sembrerebbe escluderlo. A parte che con l'intervento operatorio cessò ogni disturbo, a parte che il tipo di questi, anche retrospettivamente, assai più indirizza alla appendice che non alla colecisti, a parte il lungo periodo di tempo intercorso tra quella colica e l'inizio della malattia attuale, la malata conservava esatto ricordo che il chirurgo affermò aver constatato *de visu* l'esistenza di una grave appendicite in atto.

Ed allora bisogna di necessità ammettere che se occlusione vi fu, questa fu del tutto indolore. Nelle ricerche collaterali eseguite nel caso nostro non c'era molto che potesse servire, giacchè nessun dato poteva ritenersi di significato univoco. La colecistografia eseguita per via endovenosa non aveva concessa la visibilità della cistifellea. È questo un dato in casi ordinari di indiscusso valore, purchè ripetuto e costante; abbiamo infatti più volte veduti casi (e non è del resto osservazione nuova) che dopo un primo risultato negativo, dettero alla seconda o alla terza iniezione un reperto del tutto normale. Nella malata nostra per verità la ricerca non fu ulteriormente ripetuta. Ce ne astenne la considerazione che in un soggetto verosimilmente in stato di grave insufficienza epatica, tale indagine poteva forse non essere innocua, e d'altra parte anche perchè ripetutissimamente abbia veduto che nell'ittero franco, all'infuori di ogni lesione delle vie biliari, l'iniezione della cistifellea può ed anzi è solita mancare. Del resto a parte anche questo, cosa poteva darci a ben ragionare la colecistografia? La normale iniezione della colecisti non avrebbe potuto escludere un calcolo incuneato in prossimità della papilla del Vater. La mancata visibilità dell'organo avrebbe potuto tanto essere imputabile, come già detto, all'ittero, come ad una occlusione del cistico che non escluderebbe la pervietà del coledoco. Solo la visibilità diretta dei calcoli in colecisti avrebbe potuto rappresentare un certo sussidio diagnostico. Anche da questo lato quindi nulla da attendere.

Intanto nella perplessità diagnostica in cui ci trovavamo alla paziente fu iniziata (per scrupolo e un po' anche in mancanza di meglio) un'energica cura antiluetica benchè, come già ricordato, nulla orientasse verso la sifilide. Espletato senza alcun vantaggio questo tentativo terapeutico, in un secondo tempo ricorremmo ai colagoghi con qualche apparente iniziale beneficio di poi rapidamente regredito.

Fu allora che le considerazioni prima svolte ci indussero a determinare l'indice emolitico su feci, ripetiamo, di aspetto e colorito pressochè normale. Ne risultò nei ripetuti dosaggi una cifra media di bilina escreta nelle 24 h. di 70 U. T. con un I. E. di 0,49. Ora è vero, e l'abbiamo visto che, come sia in realtà il ricambio della bilina nel morbo di Hanot, in ultima analisi, non sappiamo. Ma dall'insieme della letteratura si dovrebbe supporre che l'indice emolitico se non è certo aumentato, non dovrebbe nemmeno essere diminuito o non di molto. Fu questa considerazione sopratutto, forse non completamente giustificata, che ci portò nella convinzione di una probabile forma occlusiva, e che ci fece suggerire alla malata, senza tuttavia alcuna premura per parte nostra, la possibilità di un atto operatorio semplicemente esplorativo o liberatore a seconda dei casi.

All'intervento, eseguito in anestesia locale e lombare, si constatò enor-

me il fegato, durissimo e di aspetto cirrotico a superficie relativamente liscia, debordante di oltre quattro dita dall'arco costale, intensamente colorato di bile. Il pancreas sembra duro e piuttosto sclerotico alla palpazione. Il chirurgo insinuando la mano riesce a raggiungere l'ilo splenico senza avvertire particolari sensazioni, nè in sede, nè lungo il decorso dei vasi. Al tatto la milza si dimostra di notevole consistenza. Nella regione della colecisti estese e tenaci aderenze della faccia inferiore del fegato coll'omento e col duodeno rendono difficile il progredire al chirurgo. In questa regione in modo particolare, ma più o meno diffusamente in tutto l'addome si notano grossi pacchi di ghiandole linfatiche, delle quali le più sono rossiccie, molli, un po' itteriche, della grossezza massima di una fava; talune piccole, dure ed anche durissime, sclerotiche, intensamente colorate dalla bile. Riuscito tuttavia ad aprirsi la strada il chirurgo trova la cistifellea ridotta ad un cordone fibroso, della grossezza di una matita, intimamente aderente al duodeno nel quale sembra essersi fistolizzata. Procedendo in profondità si riesce ora a palpare nel legamento epato-duodenale il coledoco grosso come un pollice e che sembra infarcito di calcoli. Infatti apertolo vi si trovano disposti a collana di rosario una serie di otto calcoli della grossezza ciascuno di circa un grosso pisello. Estratti questi il chirurgo può risalire colla sonda verso il fegato senza incontrare ostacoli fino alla diramazione dell'epatico, mentre viceversa non si riesce a sondare in direzione del duodeno. Benchè la palpazione dimostri che calcoli non esistono più, non si riesce a superare l'ostacolo frapposto dalla papilla, verosimilmente occlusa da reazione connettivale. Viene discontinuata la fistola colecisto-duodenale ed applicato un tubo di drenaggio, nella speranza che si possa spontaneamente riaprire la normale via alla bile (8).

Nei giorni immediatamente successivi il decorso post-operatorio è buono. Dal tubo di drenaggio sgorga abbondantemente bile senza tuttavia che si osservino variazioni nel volume del fegato, nè nell'intensità del colorito itterico. Le feci permangono ipocoliche al dosaggio chimico (successivamente determinazioni non furono più possibili chè la bile fluente dalla fistola fu somministrata per clistere); le orine sono sempre intensamente itteriche.

Verso il quarto giorno s'inizia gemizio di sangue dalla ferita. Malgrado ogni provvedimento locale, terapie emostatiche generali, trasfusioni sanguigne, ecc. tale emorragia continua infrenabile e si va ogni giorno di più accentuando. Le condizioni generali si aggravano di conseguenza rapidamente ed al quattordicesimo giorno dall'intervento la malata decede. Non fu possibile praticare l'autopsia. Pur nell'assenza di ogni reperto istologico e malgrado che l'esame anatomico sia stato sostituito dalla sola ispezione operatoria, il caso si presenta estremamente istruttivo.

Resta da quanto abbiamo esposto evidentemente dimostrato che una sindrome clinicamente indistinguibile dal quadro più ortodosso del morbo di Hanot può essere sostenuta da una occlusione incompleta delle vie biliari. Evidentemente in questo caso il coledoco era del tutto impervio, ma piccole quantità di bile potevano raggiungere l'intestino attraverso il cistico ed i residui della cistifellea, grazie alla fistola colecisto-duodenale. Si potrebbe è vero supporre che un vero morbo di Hanot coesistesse casualmente ad una

(8) L'intervento operativo tanto in questo caso come nei successivi fu eseguito presso la R. Clinica Chirurgica di Padova con l'usuale e ben nota perizia dal Prof. G. M. Fasiani. A lui vado debitore degli accurati reperti operatori, della cessione di materiale della biopsia, ecc. Non voglio mancare di qui vivamente ringraziarnelo.

calcolosi parzialmente occlusiva. Ma non è chi non veda come questa ipotesi estremamente artificiosa vada senz'altro scartata. Per quanto riguarda la milza si potrebbe ancora, con più fondamento, pensare che a base della sua grande ipertrofia stesse un'altra forma morbosa e particolarmente un qualunque processo stenosante i vasi venosi non potendosi ritenere sufficientemente documentatrice l'esplorazione manuale chirurgica. Anche quest'ipotesi tuttavia, che tende ad eccessivamente complicare il quadro morboso regge male, e si vedrà meglio d'altra parte al lume della casistica che seguirà, come splenomegalie le più cospicue, condizionate solamente a stasi biliare cronica, siano ben possibili. Ancora il caso nostro rappresenta un nuovo bellissimo esempio di calcolosi del tutto indolora. Una serie di calcoli ha potuto incunearsi in coledoco, la colecisti ha potuto lungamente soffrire, aderire al coledoco, fistolizzarsi in esso, trasformarsi in una massa fibrosa, il tutto passando completamente inavvertito alla paziente. La grave lesione si era manifestata solamente quando l'intervenuta occlusione aveva provocato l'ittero. Di numerosi punti resterebbe ancora a trattare e particolarmente delle cause dell'adeno-splenomegalia, del perchè la cirrosi epatica abbia assunto il tipo ipertrofico, delle ragioni della febbre. Ad evitare ripetizioni preferiamo discutere questi punti una volta sola sulla scorta della completa casistica che verremo esponendo.

Caso II. — Bressan Fabia, di a. 20, nubile, domestica, da Venzone (Udine) marzo, 1931. Non vi è nulla di notevole nell'anamnesi famigliare ove si eccettui che il padre, che attualmente gode buona salute in giovane età avrebbe sofferto di dolori articolari ed in questa occasione sarebbe stato constatato portatore di una splenomegalia. Manca ogni elemento chiarificatore a questo riguardo. La paziente ebbe nascita, infanzia, sviluppo fisico psichico del tutto normale. Mestruò a 16 anni e le mestruazioni continuarono regolarmente fino ad un anno fa circa, quando il flusso mensile si fece dapprima scarso ed irregolare e poi si sospese completamente. La paziente ebbe abitudini di vita regolatissime, non abusò nel bere nè nel mangiare e non si riscontra nella sua storia nessuna delle cause ritenute lesive per la cellula epatica. È nubile, non ebbe mai contatti sessuali, ed è esente da malattie celtiche e lue.

Nessuna forma morbosa di nessun genere fino ai 15 anni. In questo momento improvvisamente in pieno benessere la paziente fu colta da dolori addominali crampiformi violentissimi a localizzazione iniziale all'epigastrio. L'intensità del dolore costrinse la paziente a chiedere aiuto per liberarsi degli abiti e porsi a letto. Ebbe vomito ripetuto a carattere alimentare; alvo, sembra, normale. Dopo due o tre ore con brivido intenso, scuotente, la temperatura salì fino oltre i 39°, si mantenne tale per alcune ore, cadde con sudore profuso nella notte. I dolori addominali durarono violentissimi per tre giorni e andarono poi gradatamente attenuandosi. L'accesso febbrile viceversa si ripetè identico il giorno seguente e poi ancora quotidianamente, ma gradatamente diminuendo d'intensità per 10-15 giorni circa. Il secondo giorno della malattia al cadere dell'accesso febbrile la paziente si avvide che cute e mucose avevano assunto colorito subitterico, che nei giorni successivi divenne francamente itterico. Contemporaneamente le urine si fecero scarse e di colorito rosso-bruno, le feci scolorate, insorse intenso e molesto prurito. La sindrome itterica cedette poi lentamente e si poteva ritenere cessata del tutto in capo a 20 giorni circa. La paziente si considerò guarita, ma tre mesi dopo nuova colica dolorosa in tutto identica alla precedente e come la precedente accompagnata da ittero e febbre. Da allora attacchi di questo tipo ora più ora meno intensi si ripeterono a distanza di tempo variabile, sempre accompagnati da ittero e febbre. Attraverso a queste crisi ripetute la paziente si fece un poco alla volta permanentemente itterica e da venti mesi circa l'ittero non si è più dileguato, pur presentando accessionali aggravamenti e successivi miglioramenti. Le crisi dolorose si sono andate attraverso il loro ripetersi attenuando e sono ora da oltre un anno del tutto cessate; viceversa gli accessi febbrili più o meno intensi e prolungati, sempre accompagnati da brivido, permangono nella sintomatologia della malata, ripresentandosi ogni tre, quattro mesi. Il prurito, che in passato tormentò assai la paziente, è attualmente cessato. Le orine sono divenute

stabilmente itteriche. Le feci che furono a tratti per il passato di aspetto acolico, sono ora colorate quasi come di norma.

La paziente è in condizioni generali discrete: salvo gli accessi febbrili non fu mai costretta a tenere il letto. Si lamenta soltanto del ripetersi di tali accessi e, nei periodi intervallari, di facile esauribilità agli sforzi e del permanere della tinta itterica.

In tutto questo lungo decorso morboso (5 anni) la paziente fu osservata più volte da medici diversi; la diagnosi generalmente posta fu di calcolosi epatica. Negli ultimi tempi fu formulata anche la ipotesi di un morbo di Hanot con pseudocoliche biliari. Dei provvedimenti terapeutici adottati e sopratutto delle osservazioni compiute ci fu impossibile avere notizie fino a quando, un anno prima di essere ricoverata in Clinica la paziente fu accolta nell'Ospedale di Udine. Sappiamo che già allora presentava enorme epatosplenomegalia senza segni di alterato circolo portale, con ittero come già descritto (9).

In questo periodo la paziente fu sottoposta anche ad atto operativo (incisione laparatomica mediana pare s'intendesse fare splenectomia nel concetto di un morbo di Hanot). Nel corso dell'intervento il chirurgo insinuando la mano verso destra palpò la colecisti ingrandita dura e apparentemente infarcita di calcoli. L'operazione intrapresa in narcosi fu dovuta sospendere al suo inizio per grave collasso circolatorio.

All'esame obbiettivo in sintesi si rileva: soggetto normotipo leggermente tendente alla brachitipia, con apparato scheletrico regolare, masse muscolari scarsamente sviluppate, un po' ipotoniche, pannicolo adiposo discretamente conservato. Cute e mucose visibili intensamente itteriche. Qua e là segni di grattamento ben evidenti. Qualche linfoghiandola si palpa al collo e all'inguine. Psiche, memoria, ecc. appaiono perfettamente integre. Polso ritmico, valido, di normale frequenza (70-72). Venti atti respiratori al minuto in media. La paziente è apirettica. Pressione arteriosa 105/75, riflesso oculo cardiaco — 10.

Nulla che meriti ricordo al capo e al collo. Il torace è ben conformato, normalmente elastico, con respiro di tipo costo-diaframmatico. Nessun reperto patologico a carico degli apparati respiratorio e circolatorio. Anche l'esame del dorso e del rachide non dà reperti degni di menzione, tutto restringendosi all'addome. Questo già all'ispezione si presenta marcatamente prominente, globoso, spiccando il maggior rilievo dei due quadranti superiori. Non reticolo venoso apprezzabile. Il fegato giunge in alto alla quarta costa, in basso supera l'ombelicale trasversa, verso sinistra la massa epatica si ricongiunge quasi con quella splenica oltre l'emiclaveare sinistra. La consistenza dell'organo è durissima, lignea, la superficie ne è liscia, i margini piuttosto arrotondati. Si riconosce, segnalato da una profonda incisura, l'ilo epatico. Non si avverte la cistifellea. La palpazione del margine è piuttosto dolente; ovunque del resto nella parte superiore dell'addome si nota una lieve dolenzia diffusa. La milza raggiunge in alto la settima costa mentre inferiormente oltrepassa l'ombelicale trasversa e portandosi più in basso del fegato la si può riconoscere in avanti fin quasi alla linea mediana. L'organo durissimo e lievemente dolente sembra nel suo insieme essere disposto un po' trasversalmente dall'alto al basso e dall'indietro all'avanti. Forma e superfici sono normali; i margini arrotondati. Ambedue gli organi presentano normale la mobilità respiratoria e riducono di molto l'area del Traube. L'esame del rimanente addome non dimostra nulla di notevole e la palpazione è dovunque nei quadranti inferiori facile ed indolente. Nessun segno di collezione liquida; nulla di patologico a carico degli arti. Delle ricerche complementari ricordiamo le seguenti.

Esame ginecologico: Imene integra. L'esame eseguito per via rettale non fa rilevare alcuna alterazione.

R. W. e Meinicke negative ripetutamente, anche dopo riattivazione.

Colecistografia (metodo endovenoso) mancata replezione della vescichetta biliare.

Sondaggio gastrico (pasto di Leube, e a digiuno frazionalmente), reperti normali.

Sondaggio duodenale: dopo tre ore si penetra in duodeno, dalla sonda fuoriesce facilmente ma scarsa, bile di caratteri normali. La iniezione di solfato di magnesio non modifica il flusso biliare. (Prova di Meltzer-Lyon negativa).

Resistenza globulare 0,42-0,26.

---

(9) Dobbiamo questo caso alla squisita cortesia del prof. Varisco, Primario ad Udine, che inviò l'ammalata alla Clinica e ci permise di usufruire del caso. Pure a Lui dobbiamo le osservazioni più su riportare. Gli ripetiamo anche di quì i più vivi sensi della nostra gratitudine.

Reazione di V. di Bergh positiva diretta intensa.
Bilirubina nel siero mmgr. 10,5%.
Colesterina nel siero gr. 0,405%.
Radiografia dell'apparato respiratorio e del digerente nulla di notevole.
Cutireazione tbc. ++.
Esame emocromocitometrico: Gl. rossi 3.700.000, Hb 70, v. gl. 0,92, gl. b. 6.500, formula leucocitaria indifferente. Lieve grado di anisocitosi e poichilocitosi.
Esame delle urine: quantità media cc. 1100 nelle 24 h. Urea gr. 12,5 (cifra media per ogni 24 h.). Prova di Hay +++. Pigmenti biliari +++.
Esame delle feci: feci a scibale in massima parte normalmente colorate con qualche frammento quasi cretaceo. Qualche stria ematica macroscopicamente visibile. All'esame microscopico assai abbondanti grassi. Normali gli altri residui alimentari. Non parassiti nè uova.
Ricambio emoglobinico: bilina eliminata per 24 h. U. T. 60; I. E. 0,34. Prova del laccio negativa.
Tempo di emorragia 5'.
Piastrine 210.000. Tempo di coagulazione 16' Retrazione del coagulo normale.

L'avere ampiamente discusso il caso precedente ci esime da molti commenti. Infatti la somiglianza fra le due malate non potrebbe essere maggiore. Anche qui ci troviamo di fronte ad un ittero instauratosi da anni (dopo alternative di alti e bassi) col tipo evidentemente dell'ittero da ostruzione. Anche qui un'enorme epato-splenomegalia il cui inizio risale molto addietro nel tempo, e più manifesti che nel caso precedente, gravi e violenti accessi febbrili. Malgrado ciò le condizioni generali permangono relativamente buone e non vi è anemizzazione maggiore di quanto un qualsiasi stato morboso cronico soglia portare. In più che nel caso precedente abbiamo le ripetute ed evidentissime coliche epatiche. In più sopratutto abbiamo l'affermazione del chirurgo di aver palpato una colecisti grossa e distesa, probabilmente calcolosa.

La diagnosi quindi si presentava assai più facile; solo ci si poteva chiedere se la indiscutibile calcolosi biliare fosse l'unica responsabile della sindrome in atto o se non si dovesse ammettere per avventura che la calcolosi stessa fosse secondaria ad altra forma morbosa (ad esempio morbo di Hanot nel senso restrittivo prima precisato; una possibilità di questo genere e cioè di una coincidenza Hanot-calcolosi viene considerata dalla letteratura e tenuta per verosimile da taluni autori e tra gli altri, pare, dal Satta; vi è persino chi afferma che il morbo di Hanot predisporrebbe alla calcolosi, affermazione che noi siamo ben lungi dall'accettare, di tutt'altro genere per noi essendo il rapporto tra queste due evenienze morbose. Per brevità omettiamo qui ogni discussione al riguardo, dato che l'argomento troverà trattazione più oltre, e diciamo subito che non ci parve di dovere ammettere quest'ipotesi, entrando senz'altro nel convincimento che la calcolosi fosse la causa prima ed unica della malattia in atto. Consonemente alla diagnosi formulata fu consigliato l'intervento operatorio. Questo ebbe luogo in anestesia locale e spinale.

Aperto l'addome si trovano numerosissime e tenaci aderenze in sede dell'antico intervento che saldano l'omento al fegato e agli altri visceri della regione. Proceduto ad un cauto sbrigliamento si cade sulla cistifellea grande circa quattro volte la norma, piriforme, contenente liquido sotto tensione. Prudenti tentativi di spremitura dell'organo non danno esito. La cistifellea viene per puntura ed aspirazione svuotata di circa 400 gr. di bile, fluida, color verde erba. Non si palpano calcoli. Si procede a colecistogastrostomia e si richiude l'addome. ,

L'immediato seguito operatorio fu discreto, ma verso la fine del secondo giorno, in coincidenza con una modesta emorragia dalla parete, il polso cominciò a farsi frequente, le forze a decadere, il ventre si tumefece, si instaurò una sindrome anemica, che ognor più aggravandosi si chiuse a cinque giorni dall'intervento colla morte della paziente.

Della autopsia, tralasciamo senz'altro l'esame esterno del cadavere e l'ispezione della testa, del collo, degli arti, dei visceri toracici, tutti risultati praticamente negativi. All'apertura dell'addome si constata in esse una notevole raccolta di sangue in gran parte coagulato, in parte ancora liquido raccolto nella piccola pelvi, fra i piani della ferita e fra le anse intestinali. Il sangue stravasato si può grossolanamente calcolare a forse 1500 cc. Le anse intestinali appaiono fortemente distese da gas e qua e là aderenti all'omento che è retratto ed in parte fissato verso la ferita laparatomica.

La milza è assai voluminosa, circa sei volte il normale (peso gr. 840) con ilo disseminato da linfoghiandole ingrossate della dimensione media di un cece. Capsula con briglie connettivale in parte recenti. Il suo diametro maggiore è di 26 cm. il trasverso di 15, lo spessore di 5. Alla sezione l'organo è asciutto, di color cretaceo scuro per ittero, con area di sezione depressa, non granuloso, ricchissimo di stroma. Follicoli inapprezzabili. Aperto il duodeno si constatano a ridosso della mucosa numerose piccole concrezioni biliari a forma di scheggia. Si tenta di sondare dalla papilla il coledoco e si cade nel dotto di Wirsung, leggermente dilatato, a pareti integre. Dalla papilla non si riesce a sondare il coledoco il cui lume si apre soltanto su tagli multipli condotti centripetamente dalla papilla al fegatò e si constata che il suo lume è così ampio da lasciar passare un indice. La parete è sottile senza reticolature e nel lume esistono numerose piccole concrezioni biliari. Qua e là la mucosa si solleva in pliche falcate a mo' di pseudovalvole; di tanto in tanto la parete si diverticolizza. Nella vescicola biliare a pareti ispessite, esistono concrezioni simili alle già ricordate. Esiste comunicazione ampia (operatoria) tra colecisti e cavità gastrica. Fegato grosso, bernoccoluto; all'ilo e intorno al cistico numerose linfoghiandole tumefatte. La superficie epatica è cosparsa di briglie connettivali antiche. Organo duro, ligneo, bernoccoluto di 1680 gr. Alla sezione le grandi vie biliari sono ectasiche circondate da manicotti connettivali piuttosto ampi. Qua e là sull'area di sezione divisa in concamerazioni notansi tralci connettivali robusti, color bianco-rosso, che in certi tratti imprigionano resti di lobuli biliari.

Il pancreas spaccato a metà nel senso della lunghezza non presenta alterazioni.

I vasi splenici accuratamente preparati e seguiti dall'ilo sino al loro sbocco appaiono normali e così la porta ed i suoi affluenti. Ghiandole linfatiche ingrossate sono visibili oltrechè nella già ricordata zona anche disseminate per l'addome e particolarmente a la faccia posteriore dello sterno. Nessun accenno di alterato circolo portale ed in particolare non ectasie venose, gastriche, esofagee, ecc. (10).

Esame istologico: i pezzi prelevati in diversi punti degli organi (fegato, milza, pancreas, ghiandole) furono fissati in formalina e colorati poi con ematossilina-eosina, van Gieson, Bielschowsky, ed inoltre con Sudan III per la ricerca del grasso, con ferrocianuro di K per la ricerca del ferro (bleu di Turnbull), e secondo Weigert per lo studio delle fibre elastiche.

Fegato: la capsula è dovunque assai ispessita. La cosa che più risalta già a prima vista è l'enorme aumento del connettivo che in gran parte sostituisce il tessuto epatico e senza alcun dubbio rappresenta la massima parte dell'organo. Il connettivo è quasi dovunque infarcito di elementi parvicellulari che spesso si raggruppano in veri nidi di infiltrazione parvicellulare, talora di tale grandezza da occupare quasi intero un campo microscopico (ingrandimento 200 diametri). Questi accumuli non hanno localizzazione preferita trovandosene ovunque nel tessuto connettivo. Del resto la disintegrazione del piano di struttura epatica è tale, come meglio si vedrà più oltre, da rendere difficile il giudicare dei rapporti dei singoli elementi. Il connettivo è disposto a fasci densi ed a fasci più tenui, scarsamente retratto, assai povero di fibre elastiche (metodo di Weigert) per lo più rappresentato da connettivo giovane, ricco di fibroblasti. La compatta massa

(10) Questi dati sono stralciati dal protocollo di sezione del chiarissimo Prof. Cagnetto direttore dell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Padova che ancora vivamente ringraziamo delle cortesie usateci.

connettivale qua e là circonda e costringe degli isolotti di tessuto epatico che appaiono talora come costretti, pressati dal connettivo, talchè le cellule della periferia di tali isolotti sono fortemente appiattiti fino in taluni punti a costituire quasi una lamella che delimita il tessuto epatico. In più punti, dai grossi tralci di connettivo prendono punto di partenza ramuscoli connettivali sottili e sottilissimi che invadono il tessuto residuo e vi si insinuano, più o meno anastomosizzandosi fra loro nel modo più vario, e descrivendo le più varie figure. Ovunque nel tessuto connettivo si osserva gran numero di canalicoli biliari neoformati, che in qualche punto assolutamente infarciscono il tessuto. Numerosi fra essi appaiono dilatati e ripieni di bile. Essi sono per lo più circondati da uno spesso manicotto fibroso più denso del circostante tessuto connettivale, povero di fibroblasti e di elementi linfoidi ed a disposizione nettamente circolare. Il lume di tali canalicoli appare ripieno di epiteli sfaldati, di elementi di essudazione, di cellule più o meno sfatte. I vasi venosi appaiono per lo più normali per calibro e parete, soltanto taluno mostrandosi ingorgato di sangue. È eccezionale il reperto di più marcati fenomeni cirrotici a punto di partenza vasale. I ramuscoli arteriosi non presentano nulla di caratteristico ad eccezione taluni, di un denso manicotto fibroso. Qua e là si osservano accumuli di pigmento biliare. Nel tessuto epatico è assolutamente irriconoscibile il normale piano di struttura del fegato. Gli elementi appaiono alquanto distanziati l'uno dall'altro e variamente disposti, ogni singola cellula appare in grave stato degenerativo spesso frammentate, per lo più con nucleo non apprezzabile. Su questo punto tuttavia non vorremmo insistere essendo più che probabile che le constatate alterazioni fossero da riportare a fatti post-mortali (autopsia eseguita a 48 h. dalla morte nei mesi estivi). Non si osservano vacuolizzazioni che possano far pensare a grasso e la ricerca diretta di questo (Sudan III) risulta negativa.

Milza: Capsula notevolmente ispessita. Da essa si dipartono trabecole connettivali che si approfondano nell'organo, assai aumentate rispetto alla norma, sia come numero che come ampiezza. Tali trabecole danno origine ad una abbondante arborizzazione ed i singoli tralci connettivali variamente s'intersecano ed anastomizzano costituendo una specie di ampia rete, tra le larghissime maglie della quale sono qua e là riscontrabili, frammisti al tessuto splenico, singoli elementi connettivali. Il connettivo è per lo più di tipo adulto, scarsamente retratto ed in esso si trovano disseminati rari elementi linfocitari. I seni venosi sono assai ampi ed infarciti di sangue. Qua e là si osservano globuli rossi isolati ed a gruppi, liberamente frammisti agli elementi propri del tessuto; taluni follicoli appaiono circondati da una specie di regolare alone di globuli rossi assai evidente. In qualche punto inoltre si osservano aggruppamenti di emazie a tipo di emorragie piccole e medie. Rarissime le plasmacellule. I follicoli sono forse un po' scarsi, di regola di aspetto perfettamente normale; solo qualche raro follicolo presenta lievi e talora appena apprezzabili, fatti di sclerosi. Non esiste traccia di fibro-adenia. I vasi venosi ed arteriosi appaiono normali. Solo qualche ramuscolo venoso è incompletamente circondato da un tenue manicotto connettivale che dà origine a qualche breve tralcio che si approfonda nell'organo. Non si notano accumuli di pigmento ferrico (ricerca col bleu di Turnbull) mentre si osservano estremamente rare cellule globulifere e pigmentifere.

Pancreas: modesto aumento del connettivo. Nessuna alterazione degna di particolare rilievo ove si eccettui una notevole degenerazione cellulare con ogni probabilità da imputarsi a fenomeni post-mortali.

Ghiandole linfatiche. Anche qui sono notevolissimi i fenomeni degenerativi evidentemente della stessa natura dei precedenti e che hanno portato alla quasi scomparsa dei follicoli. È tuttavia ancora chiaramente visibile un netto aumento del connettivo. Si ha in qualche punto un'immagine di vera e propria sclerosi rappresentata da abbondanti e robusti filamenti che si anastomizzano fra loro isolando tratti più o meno ampi di tessuto ghiandolare. Anche la capsula è notevolmente ispessita e da essa si dipartono robusti tralci connettivali.

Un caso in complesso notevole sotto molti punti di vista. Anche qui come nella malata precedente un quadro morboso dei più complessi aveva a sua base esclusivamente una ostruzione del coledoco ed in questo caso anzi l'autopsia ci toglie ogni dubbio che altro meccanismo potesse essere intervenuto nel determinismo di taluni sintomi ed in particolare della splenomegalia. Importante anche il fatto che pure questa malata come la precedente venne a morte per un atto operativo non dei più gravi, evidentemente at-

traverso una sindrome emorragica. Ancora rimarchevoli infine molti dei reperti istologici che nel loro complesso disegnano un quadro (incompleto disgraziatamente per gli intervenuti fatti putrefattivi) e ciò non pertanto non privo di interesse e per quanto è possibile giudicare, indistinguibile dal quadro attribuito al morbo di Hanot. Non intendiamo però entrare qui in dettagli rimandando la trattazione di questi diversi punti a più oltre, quando potremo farlo complessivamente per l'intera nostra casistica.

Caso III. — Vanzetto Guido, di a. 33, chauffeur, da Grumolo delle Abbadesse (Vicenza). Aprile 1931. Proviene da famiglia sana. Ha avuto perfettamente normali prima infanzia ed adolescenza, sviluppo fisico e psichico. Durante la guerra fu sul fronte del Piave per un anno circa, poi per tre mesi in Albania. Nel 1925 si stabilì in Tripolitania dove visse fino al 1930. D'abitudine beve non più di 1/2 litro di vino al giorno, ma a tratti per brevi periodi abusò di alcoolici e specie di birra (fino a 4 litri al giorno). Ha avuto sempre alimentazione sufficiente e fece uso esagerato di pepe, spezie e cibi piccanti in genere. È ammogliato con donna tuttora sana che portò a termine due gravidanze (non aborti) ed i nati sono sani. A sette anni sofferse di una nefropatia idropigena guarita in circa sei mesi e sulla quale il paziente non sa dare particolari. Nel 1920 in Albania contrasse malaria, a tipo terzanario, che insufficientemente curata, si protrasse per circa tre mesi guarendo poi, pare definitivamente. Pure verso il 1920 contrasse ulceri numerose, giudicate da bacillo di Ducrey e guarite con applicazioni topiche. Stette quindi completamente bene per nove anni (1920-1929). Nell'aprile del '29 gradualmente senza alcuna sensazione subiettiva s'instaurò ittero: contemporaneamente le urine si fecero oscure, color marsala e le feci schiarirono senza tuttavia assumere l'aspetto cretaceo. La forma insorta senza dolore e senza febbre fu giudicata come un ittero catarrale e come tale curata senza esito; in capo ad un mese circa, preceduta da brivido intenso la temperatura salì bruscamente raggiungendo i 40°. La defervescenza accompagnata da sudori profusi ebbe luogo dopo poche ore, ma da allora accessi simili a quello ora descritto si ripeterono del tutto irregolarmente, ora quotidianamente ora a giorni alterni, o ogni tre quattro giorni. Tali accessi dalla frequenza media iniziale di due, tre volte la settimana andarono scendendo poi a una, due volte al mese ed infine dal luglio 1930 sono completamente cessati. Nel maggio del 1930 e cioè dopo oltre un anno dall'inizio della forma morbosa, il consueto accesso febbrile per la prima volta si accompagnò a dolore violentissimo, terebrante all'ipocondrio destro. Il dolore non presentò irradiazione di sorta, non si associò a vomito o a disturbi dell'alvo, richiese l'uso di oppiacei e cessò completamente in capo ad alcune ore. Dopo di allora altre due coliche identiche alla precedente ebbe a soffrire il paziente e precisamente nell'agosto 1930 e nel febbraio del '31, questa volta però senza febbre. Il paziente non osservò modificazioni dell'intensità dell'ittero in coincidenza sia con gli accessi febbrili che con le coliche. Le feci che all'inizio dello stato morboso avevano avuto macroscopicamente aspetto ipocolico, ripresero in seguito colorito pressochè normale. Tuttavia tratto tratto il paziente ha osservato singole emissioni e più spesso singole parti di una defecazione, di colorito biancastro. Durante questi anni di malattia l'alvo si fece assai irregolare: ad un primo periodo di stitichezza ostinata, fece seguito un secondo periodo diarroico (4-6 scariche al giorno) e di poi stitichezza e diarrea si alternarono irregolarmente; da alquanti mesi prevale la stitichezza. Nelle feci il paziente notò assai spesso fiocchi abbondanti di catarro, mai sangue. Non emorroidi.

Unico sintomia costante, l'ittero, che instauratosi all'inizio del '29 non cedette più pur avendo presentata, forse, una lieve diminuzione verso il marzo-aprile 1931. Il prurito comparve tardivamente (circa 6-8 mesi dall'inizio dell'ittero), ma non abbandonò più il paziente e fu particolarmente tormentoso. Da un anno circa si è stabilita netta anche una sintomatologia ipercloridrica, non eccessivamente intensa, ma che tuttavia ha notevolmente disturbato il paziente.

La malattia in atto non ha portato grave deperimento: il paziente scese dal peso iniziale di 74 Kg. all'attuale di 65; ha quindi perduto circa 9 Kg. in oltre due anni, dovendosi tener conto dei lunghi periodi di dieta lattea cui fu sottoposto. Il paziente non sente alcun bisogno di particolare riposo e tenne il letto per brevi periodi, solo per ordine medico e pure soltanto per ordine medico si astiene dall'abituale suo lavoro, cui tuttavia ritiene sarebbe in grado di accudire.

Durante i due anni di malattia fu sottoposto a numerose visite mediche e tentativi terapeutici. Si pensò all'inizio ad un ittero catarrale, poi ad una recidiva malarica, indi furono poste diagnosi incerte che culminarono nell'ultima di morbo di Hanot, diagnosi che ritroveremo formulata per tutti senza eccezione i malati della casistica che veniamo esponendo. Fu sottoposto più volte a terapie dietetiche fra cui per due volte a 1-2 mesi ogni volta di alimentazione esclusivamente lattea. Furono praticate terapie colagoghe varie, cure antiluetiche, ed infine nei momenti in cui le crisi febbrili apparivano più ravvicinate e regolari, fu intensamente chininizzato. Delle indagini fatte si sa poco. Ripetuti esami del sangue (in Libia) dettero esito negativo per il plasmodio della malaria e così pare che negativa fosse risultata una Wassermann; nulla ci è noto della obbiettività fisica.

All'atto del suo ingresso in clinica (aprile 1931) il paziente presentava itterizia intensissima, con numerosi segni di grattamento, Xantelasmi delle palpebre superiori. Al volto e specie agli zigomi alcune efflorescenze di *lupus eritematoides* (diagnosi della Clinica Dermopatica). È un normotipo e l'apparato scheletrico appare di normale conformazione; buono lo sviluppo delle masse muscolari, normali per tono. Discreto la conservazione del pannicolo adiposo. Leggera micropoliadenia; si palpano due piccole linfoghiandole dure in sede epitrocleare. Nessuna alterazione apprezzabile del sistema venoso superficiale. Il paziente è apirettico, ha 18 respiri al minuto, 58-60 pulsazioni, ritmiche, eguali, pressione arteriosa 103/60.

Al capo nulla di notevole eccettuato il già ricordato lupus e lo xantelasma. Nessun reperto patologico a carico del collo, torace, regione dorsale.

L'addome è di normale conformazione tolta una ben rilevabile salienza della regione epigastrica. Non reticolo venoso apprezzabile, non segni di collezione liquida. Il fegato giunge in alto alla quarta costa sull'emiclaveare, in basso deborda per 4 dita dall'arco costale, indolente, durissimo, quasi ligneo. Il suo margine inferiore netto e tagliente descrive un arco a convessità inferiore che risale verso l'alto, talchè oltre l'emiclaveare sinistra raggiunge il margine della decima costa. La superficie dell'organo è leggermente ed uniformemente granulosa. Il margine tagliente è regolare. La milza è dura, indolente, debordante per buone tre dita dall'arco costale, raggiunge in alto il sesto spazio sull'ascellare posteriore, anteriormente sorpassa largamente l'ascellare anteriore. I bordi dell'organo sono piuttosto sottili, la superficie liscia e regolare, la posizione e configurazione generale conservate. Nessun altro reperto patologico a carico dell'addome, nessun dato meritevole di menzione a carico degli arti.

Esami di laboratorio. Reazioni Wassermann e Meinicke ripetutamente negative anche dopo riattivazione (8 frizioni mercuriali).

Esame emocromocitometrico: Gl. r. 3.600.000, Hb 59, v. gl. 0,81; gl. b. 4000. Nella formula non vi è nulla di notevole ad eccezione di una rilevante eosinofilia (10-11 eosinofili per cento).

Piastrine 220.000.

Prova del laccio negativa. Tempo di emorragia 3'55''. Tempo di coagulazione 9'. Retrazione del coagulo, normale. Resistenza globulare 0,30-0,42. Reazione di V. d. Bergh diretta pronta ed intensa. Colesterinemia mmgr. 487%; bilirubina mmgr. 6,8%.

Sondaggio gastrico (a digiuno e dopo pasto di Leube) reperti normali.

Sondaggio duodenale; deflusso biliare facile con bile a caratteri macroscopici normali. Nulla di notevole all'esame microscopico. Negativa la prova di Meltzer-Lyon.

Esame urine: quantità media giornaliera 1700 cc. Urea in media gr. 12 nelle 24 h. Pigmenti biliari +++. Prova di Hay +++. Null'altro di notevole.

Gli esami radiologici del torace e dell'apparato digerente non danno a dividere alterazioni di particolare rilievo. La colecistografia (metodo endovenoso) dimostra replezione tardiva della colecisti (7 ore) che appare costantemente piccola, di scarsa opacità, disposta a ridosso del profilo vertebrale con polo inferiore alla seconda lombare. Non si osservano ombre calcolose. Lo svuotamento avviene lentamente.

La ricerca del parassita malarico fu ripetutamente negativa anche dopo iniezione di 1 mmgr. di adrenalina. Questo trattamento provocò notevole diminuzione del volume splenico senza dare alcun fenomeno generale, nè oggettivo, nè soggettivo.

Cutireazione tbc. +.

Esame delle feci: poltacee, di colorito bruno chiaro, senza visibili residui alimentari, senza sangue, con qualche fiocchetto di muco. All'esame microscopico grassi in quantità marcatamente superiori alla norma; in discreta quantità i residui di amilacei indigesti. Non parassiti nè uova d'elminti.

Ricambio emoglobinico: stercobilina presente: U. T. 50 nelle 24 h. media di ripetute determinazioni). I. E. = 0,27.

Ripetute emoculture rimasero senza esito.

Il caso sostanzialmente identico ai precedenti, ma non per questo meno singolare, per alcuni dati anamnestici imponeva qualche nuovo quesito diagnostico.

Il paziente aveva soggiornato lungamente in paesi tropicali e subtropicali, ed in Libia si era iniziata la forma morbosa, analogamente a quanto si era verificato nel caso del morbo di Hanot descritto dal Satta. Come questo A. ci siamo posti il quesito della possibilità di malattie tropicali, ma anche a noi l'esame accurato della letteratura specialistica non ha rivelato la nozione di alcuna malattia più propria dei paesi caldi con decorso simile a quello del nostro paziente. Comunque, ripetute emoculture eseguite anche coi terreni per le spirochete non dettero alcun esito e così i tentativi di inoculazione in cavia delle urine e prove di agglutinazione verso la spirocheta ittero-emorragica (di cui disponevamo essendosi per l'appunto nel medesimo periodo di tempo potuto osservare nella nostra Clinica un caso di questa da noi non comune malattia, che fu fatto oggetto di lezione clinica per parte del mio Maestro prof. Frugoni). L'ipotesi ci parve quindi da scartare.

Nell'anamnesi è da notare ancora un'infezione malarica che doveva giudicarsi scarsamente curata. Era logico quindi porsi il quesito se l'intera forma morbosa o per lo meno la splenomegalia potessero riportarsi a detta affezione. La consistenza del fegato, la sua forma, ecc., ci facevano senz'altro porre la diagnosi generica di cirrosi epatica; ora, benchè l'argomento sia sempre oggetto di controversie, ed anzi la maggioranza degli AA. oggi dubitino dell'esistenza di una cirrosi epatica che riconosce nella malaria il suo momento eziologico; tuttavia tale possibilità era da prospettarsi; tanto più che tale ipotetica cirrosi malarica potrebbe assumere inoltre benchè di rado, il tipo ipertrofico, potrebbe accompagnarsi ad ittero, si associerebbe immancabilmente a splenomegalia. Queste nozioni, al debutto della forma morbosa, dovettero indubbiamente imporsi alla mente dei medici che allora avevano in cura il paziente, se a questi fu praticata una terapia chininica; e bisogna riconoscere che all'inizio della malattia specie gli accessi febbrili regolarmente subentranti con brivido e che cadevano con sudorazione profusa, molto in questo senso dovevano indirizzare. Ma se ad una prima osservazione tale poteva essere l'impressione, a noi che avevamo la fortuna di osservare il malato a quadro morboso assai più inoltrato, ad un esame di dettaglio dell'anamnesi molti dati si dimostravano in opposizione a tale diagnosi. È vero che si sostiene la cirrosi malarica potersi accompagnare ad ittero, ma allora esso è per lo più tardivo e non come nel caso nostro il primo sintoma; ed è di regola emolitico e non del tipo da stasi come tutti i dati concordemente depongono nel nostro paziente. Ancora la ipotetica cirrosi malarica sarebbe come la cirrosi volgare tipo Laënnec una malattia altamente cachetizzante e non avrebbe concesso il permanere delle relativamente buone condizioni generali. La cirrosi malarica infine dovrebbe assumere il tipo della comune cirrosi portale e, come questa, se anche ipertrofica, porterebbe con sè immancabilmente, dopo un così lungo decorso la sindrome di ipertensione portale, che nel nostro malato faceva completamente difetto. D'altra parte le cirrosi malariche volendo anche ammetterne l'esistenza, costituirebbero l'appannaggio di malarie gravi, croniche o co-

munque di lunga durata. Ora, il paziente nostro fu verosimilmente malarico, ma per breve tempo ed ormai da ben nove anni godeva eccellente salute e nessuna recidiva si era in tutto questo tempo manifestata. Infine la ricerca del parassita ripetutamente eseguita fu sempre negativa, anche dopo spremitura della milza con adrenalina. Pertanto tale possibilità ci parve da scartare. Quanto al quesito se la splenomegalia isolatamente considerata potesse costituire un residuo della sofferta malaria, senza poterlo tassativamente escludere, lo ritenemmo poco probabile in quanto una splenomegalia così cospicua potrebbe sì essere l'appannaggio di una grave malaria in atto, o di una forma pregressa, ma cronica e di lunghissima durata, non di certo una forma superata da anni benigna e di breve durata. L'ammettere poi quest'ipotesi artificiosa, ci sembra tanto meno necessario in quanto abbiamo già visto non esservi d'uopo di alcuna altra forma morbosa all'infuori di un'occlusione delle vie biliari per dare splenomegalia.

Ancora dall'anamnesi del nostro paziente risulta un certo abuso di alcoolici, di pepe, di droghe in genere. Questi dati fanno maggiormente arrestare il pensiero sulla possibilità di una cirrosi volgare tipo Laënnec, varietà ipertrofica, splenomegalica. Ma a parte la rarità di tale evenienza va senz'altro rilevato che in queste forme l'ittero è raro e quando vi è, appare tardivamente e mai assume l'intensità di quello nel nostro caso osservato. Come per la cirrosi malarica va ancora fatta menzione che la forma non sarebbe così ben sopportata e sopratutto che non sarebbero mancati segni di ipertensione portale e particolarmente quei segni urinari, che tanto precoci nella loro comparsa, non sogliono quasi mai far difetto.

Da ultimo va ancora tenuto presente che il P. aveva sofferto in passato di ulcere giudicate veneree. Non poteva trattarsi di uno scambio diagnostico con un sifiloma iniziale ed essere l'attuale malattia di origine luetica? Che forme tanto simili da essere clinicamente indistinguibili dal caso nostro possano essere sostenute dalla lue è tassativamente affermato dalla letteratura (valga ad esempio il già citato caso di Condorelli e l'altro più recente, ma forse meno sicuro di Luisada). Ma che il nostro paziente potesse essere un luetico misconosciuto, mi sembra senz'altro da escludere. Nessun segno di lue all'esame obiettivo, ove non si voglia attribuire soverchio valore alle due piccole ghiandole epitrocleari, che in un lavoratore, soggetto a numerosi traumi e piccole infezioni delle mani, possono riconoscer tutt'altro significato semplice e diretto; nessun disturbo nella moglie del paziente che ebbe gravidanze e parti del tutto fisiologici. Negative ripetutamente anche dopo sensibilizzazione, le reazioni sierologiche, negative anche nella moglie del malato.

Ed allora, senza ripetere la discussione già svolta precedentemente, tornammo anche in questo caso ad orientarci verso una occlusione subtotale cronica delle vie biliari, senza naturalmente poter precisare la natura di tale occlusione, che ritenevamo tuttavia, specie per ragioni statistiche di maggiore frequenza, come molto probabilmente calcolosa. A questa diagnosi ci confortò anche in questo caso il reperto dell'I. E., così stabilmente basso, segno che ci si era dimostrato tanto fedele e prezioso nei casi precedenti. A questa diagnosi viceversa, poteva parere forse opporsi la visibilità radiografica (dopo iniezione di tetraiodofenoftaleina), della colecisti, senza immagini calcolose. Per noi tale reperto (a parte la rarità che in itteri gravi si possa ottenere la iniezione della colecisti, il che depone se mai soltanto per una relativamente buona residua funzionalità epatica) per noi, dicevamo,

tale reperto non si opponeva per nulla alla diagnosi posta, che solo precisava che l'ammesso ostacolo doveva trovarsi a valle del cistico (normalmente pervio) verosimilmente in prossimità dello sbocco duodenale del colodoco.

Con questo criterio diagnostico tenemmo per qualche tempo il malato in osservazione in modo da maturare il nostro convincimento attraverso la constatata fissità della sintomatologia. Durante questo periodo due volte il paziente presentò violente coliche addominali, identiche in ogni loro carattere a quelle prima descritte. Come reperto obbiettivo durante lo stato di male potemmo solo rilevare un sicuro rimpicciolimento del volume epatico.

Furono praticate cure varie senza alcuna efficacia e pertanto, a nostro consiglio, il paziente fu trasferito alla Clinica Chirurgica per intervento operatorio.

Questo ebbe luogo in anestesia spinale e locale. Aperto l'addome si constatò l'assenza di ogni traccia di versamento. Il fegato è voluminoso e deborda ampiamente dall'arco costale, perfettamente liscio di superficie. Nessuna aderenza. La cistifellea è grande come un pugno a pareti piuttosto spesse, contiene liquido sotto discreta tensione; cauti tentativi di spremitura dell'organo non danno esito; coll'aspiratore viene vuotato di circa 400 cc. di bile verde limpida. Non si pàlpano calcoli nè nella colecisti, nè nel coledoco, che si può esplorare dall'hiatus di Winslow che è libero. Il coledoco sembra ingrossato, a pareti spesse. L'esplorazione della regione sottoepatica dimostra la presenza di numerose ghiandole tumide, rosso-brune, talune rotondeggianti, altre appiattite. Altre ghiandole si palpano a distanza disseminate nell'addome; le maggiori raggiungono la grossezza di una nocciola e forse anche di una noce.

Il pancreas alla palpazione sembra duro e bernoccoluto, specie verso la testa. Insinuando una mano verso la milza si riconosce l'organo assai ingrandito e fortemente aumentato di consistenza. Seguendo, com'è possibile, i vasi dall'ilo verso la porta non si ha nessuna sensazione abnorme. Viene praticata ampia colecisti gastro-anastomosi e si procede alla sutura della parete. Si prelevano per esami istologici un frammento di fegato ed una ghiandola.

Il decorso post-operatorio fu normale ed il paziente si rimise rapidamente senza alcuna complicanza.

Subito dopo l'intervento e nel periodo sucessivo furono compiute alcune osservazioni che meritano rilievo.

Nei primissimi giorni dopo l'intervento i valori percentuali della bilina s'innalzarono notevolmente (non possiamo dare cifre assolute chè una raccolta ordinata delle feci per le condizioni del paziente non fu possibile). Una nuova determinazione eseguita circa 15-20 giorno dopo l'intervento dava 120 U. T. quotidiane di bilina, una cifra cioè ancora notevolmente bassa, ma tuttavia sempre più che doppia che non prima dell'intervento.

Successive determinazioni compiute ogni 1-2 mesi dettero cifre un po' minori che in media si stabilizzarono intorno alle 90-100 unità per 24 h. con un I.E. quindi sempre assai basso (0,50-0,54). L'ittero che nei primissimi giorni pareva diminuire alquanto, finì poi per stabilizzarsi. Le urine rimasero ricche di pigmenti e sali; la reazione di V. d. Bergh rimase intensa e diretta, pronta. Viceversa si attenuò alquanto di prurito e non si sono più ripresentate a tutt'oggi coliche addominali (intervento eseguito ai primi di maggio 1931 e malato seguito fino a tutto marzo u. s.), ed il malato si sente in complesso piuttosto meglio e più valido. Va notato che ad accer-

tare che la colecisto-gastro-stomia era sempre funzionante furono eseguite ripetute indagini radiografiche (nel settembre, e poi nel marzo u. s.), indagini del tutto probative in quanto dimostrano che il pasto opaco dallo stomaco attraverso la breccia operatoria passa liberamente nella colecisti che riempie e sulla quale si modella. Il volume degli organi ipocondriaci non subì variazioni.

L'esame istologico dei pezzi di biopsia, allestiti colle tecniche già ricordate, dà il seguente reperto:

Fegato. — La capsula dimostra un discreto ispessimento. Il piano di struttura epatica non è alterato: i lobuli si distinguono nettamente, talora anzi meglio demarcati dalla circostante proliferazione connettivale. La grossezza dei singoli acini è approssimativamente costante e non sembra alterata rispetto alla norma. Non si osservano cellule plurinucleate nè fenomeni di cariocinesi; le cellule hanno conservato le loro caratteristiche morfologiche e tintoriali. In talune zone si notano numerose vacuolizzazioni che la colorizzazione a fresco col Sudan III dimostra esser dovute a degenerazione grassa; in altri campi microscopici non si osserva nessun fatto degenerativo. Il connettivo è notevolmente aumentato di quantità, ma in modo assai meno marcato che nel caso precedente. Esso è disposto a grossi rami, scarsamente completi, da cui si diramano tralci fini e finissimi e da ultimo filamenti estremamente tenui che si arborizzano nei modi più vari o variamente si anatomizzano tra loro. Tale finissimo reticolo già si vede nei preparati all'ematossilina-eosina e al van Gieson, ma non si osserva nella sua completezza che nei preparati col metodo Bielschowsky. In questi si vede che tale sottilissima trama connettivale circonda ogni singolo lobulo e si addestra nell'intima compagine di esso tra cellula, per lo più descrivendo un anellino connettivale intorno ad ogni elemento. Nei preparati alla Weigert si vede che mentre i più grossi ammassi connettivali contengono in discreta quantità fibre elastiche, ne sono quasi del tutto sprovviste le più fini ramificazioni. Il connettivo a tipo adulto è scarso; sono invece assai numerosi i fibroblasti ed il connettivo giovane. Non si notano elementi parvicellulari in accumuli, ma in quasi tutto il tessuto connettivale se ne vedono uniformemente diffusi. Nessuna alterazione si osserva di regola a carico dei vasi sia venosi che arteriosi; in particolare la vena centrolobulare è di regola normale. Solo qua e là qualche ramuscolo venoso appare circondato da un lieve ed incompleto manicotto di connettivo giovane. Analoga osservazione si può fare per qualche arteriola. In nessun punto si osservano fatti di trombosi, di endoflebite o di endoarterite. I canalicoli biliari non sono forse aumentati di numero; spesso appaiono beanti e distesi da bile. Numerosi tra essi sono immersi in tessuto connettivo più o meno denso e spesso circondati da zone di più intensa infiltrazione parvicellulare. Indubbiamente queste zone di connettivazione pericanalicolari sono le più cospicue che si osservano ed in taluni punti sembra che da esse si irradiino i fenomeni cirrotici. Viceversa non si osservano chiari fatti di angiocolite e periangiocolite benchè qua e là si possono vedere leggeri fenomeni infiammatori e nell'interno del lume dei canalicoli talora qualche elemento di desquamazione e qualche leucocita.

Ghiandole. — Non fatti degenerativi. Il tessuto linfatico è perfettamente conservato e di aspetto normale. Solo si nota un discreto aumento di spessore della capsula e più spesse e numerose appaiono le travate connettivali che si approfondano nel tessuto. Qua e là intorno ai follicoli e altrove, immersi nel tessuto linfatico, si osservano degli addensamenti di connettivo più o meno differenziato che variamente si dispongono, a semicerchio incompleto, a ferro di cavallo, ecc.

La ricostruzione del caso anche alla luce del decorso e corredato del reperto operatorio ed istologico non cessa di presentare alcune singolarità. Che la sindrome fosse sostenuta anche qui da una occlusione delle vie biliari appare evidente, ma quale fosse la natura di tale occlusione, nemmeno l'ispezione operatoria seppe chiarire. È possibile che malgrado la negatività dell'osservazione chirurgica concrezioni biliari di piccolo volume vi fossero state: ricordiamo che nel caso precedente non fu possibile al chirurgo avvertire calcoli che furono viceversa riscontrati all'autopsia. È possibile ancora che calcoli vi fossero stati in passato e fossero stati espulsi in occasione di

una delle coliche dal paziente presentate, lasciando al suo seguito una stenosi cicatriziale. Infine è ancora possibile che l'ostacolo al deflusso biliare risiedesse a livello del pancreas la cui testa parve dura e bernoccoluta. Ma sfuggirebbe sempre il perchè delle modificazioni di quest'organo. Una neoplasia maligna non può, per ragioni evidenti, essere supposta: non avrebbe concesso così lungo decorso, una così perfetta tollerabilità, un così pronto riprendersi dopo l'atto operativo. Si potrebbe se mai genericamente pensare ad una di quelle « pancreatiti indurative » la cui esistenza sembra accertata, se pure tanto oscura ne rimane genesi, quadro clinico ed anatomo-istologico.

Estremamente singolare è poi il decorso post-operatorio. Le grosse vie biliari fino al cistico ed alla cistifellea erano sicuramente libere: ne testimoniamo la positività della colecistografia, la replezione e la tensione della colecisti stessa, il fatto che il chirurgo non constatò a monte alcun ostacolo. Con l'intervento una larga comunicazione tra colecisti e stomaco fu istituita e sicuramente (ne fanno fede le radiografie) permase bene funzionante. Ed allora? Non pare supponibile che un nuovo ostacolo si sia stabilito a monte del precedente, che non solo il paziente non presentò coliche, ma anche scomparvero i fatti dolorosi di cui prima soffriva; e d'altra parte troppo immediatamente susseguente all'atto operatorio sarebbe stata questa nuova complicanza morbosa. Ed allora due sole rimangono le ipotesi possibili: l'ostacolo stabilitosi in prossimità dello sbocco del coledoco e perdurato per così lungo tempo ha portato al suo seguito disturbi di canalizzazione anche a monte e di questa conseguenza della lesione primitiva si risente oggi l'effetto; oppure il paziente era colpito da due forme morbose completamente distinte nel senso che in un portatore di morbo di Hanot, nel significato restrittivo del termine, che si dovrebbe ammettere pertanto itterico per perturbazione funzionale della cellula epatica, si sarebbe istituita accidentalmente ed in modo indipendente dalla malattia primitiva, una occlusione delle vie biliari. Ovviato ad una causa, sarebbe rimasta efficiente l'altra. A noi pare che questa seconda ipotesi non possa ragionevolmente sostenersi; ci parrebbe veramente di fare troppo posto al caso se volessimo ammettere che nonchè il medesimo soggetto, il medesimo organo, in breve periodo di tempo sia stato successivamente ed indipendentemente colpito da due malattie del tutto distinte e purtuttavia capaci entrambe di portare allo stesso quadro clinico.

Non resiste quindi alla critica, ci sembra, che la prima ipotesi, e cioè che un ostacolo stabilitosi lungo il corso del coledoco abbia indotti e stabilizzati disturbi di canalizzazione anche a monte. È ammissibile ciò? A noi pare di sì. Abbiamo già accennato ai concetti di Gilbert, Fournier e sopratutto di Lereboullet che tendevano a riportare il morbo di Hanot ad infezioni croniche ricorrenti delle vie biliari che culminerebbero nel quadro della « angiocolite obliterante ». Il concetto è per verità tutt'altro che pacifico: va premesso che i ricordati autori descrissero i loro casi come rappresentanti di una sindrome a sè stante, diversa da quella di Hanot; ma, l'abbiamo pure già accennato, la pratica identità dei quadri clinico, anatomico, istologico, finirono a far fondere le due entità morbose ed oggi i casi di Lereboullet vengono considerati senz'altro come esempi tipici di morbo di Hanot. Ma nel morbo di Hanot viceversa si oppone da molte parti non potersi escludere, ma neanche chiaramente affermare sulla base dei reperti istologici che la ciarrosi sia a punto di partenza biliare; e quanto alle figure

di angiocolite e periangiocolite esse furono solo raramente ritrovate e da taluni autori sono senz'altro negate. Senza volere per ora entrare in questa discussione (che è tenuta viva dal fatto che ad essa si ricollegano le diverse dottrine genetiche del morbo di Hanot, discussione sulla quale ancora dovremo tornare) ci sembra si possa senza essere azzardati e con ogni sicurezza affermare che se è forse possibile che il quadro istologico dell'angiocolite e periangiocolite possa a volte far difetto nel morbo di Hanot è però indiscutibile che tale quadro in questa forma morbosa talora con ogni sicurezza può constatarsi. Se i casi di Lereboullet debbono essere, e tutti oggi lo affermano, classificati come morbo di Hanot, essi ne fanno fede nel modo più inoppugnabile; ed analoghe indagini di chiarissima ed univoca interpretazione si trovano in non pochi dei casi di morbo di Hanot che la letteratura registra, fra i quali può valere d'esempio dimostrativissimo una delle già citate osservazioni di Greppi; e analogo evidentissimo quadro si può osservare in due dei casi nostri (di minor risalto invece nel malato ora in discussione).

Che attraverso angiocoliti e periangiocoliti si possa giungere alla occlusione dei canalicoli biliari non merita discussione; basti ricordare che appunto col nome di « angiocolite obliterante » designava Lereboullet tale evenienza. Potrà questo ammettersi per il nostro malato? A noi pare che se un caso esista in cui logicamente si doveva giungere a tanto, questo era il caso nostro. Un soggetto in cui da oltre due anni esiste un ostacolo al deflusso della bile, in cui secondiariamente si è instaurata un'infezione cronica delle vie biliari (testimoniata verosimilmente fra l'altro dagli accessi febbrili) è sicuramente un soggetto delle migliori condizioni perchè tale eventualità si verifichi. E tutto ciò senza tener conto dell'argomento più diretto ed importante e cioè che l'esame istologico direttamente afferma uno stato, non dei più gravi, ma tuttavia bene evidente di sofferenza canalicolare. Noi dunque riteniamo che al seguito di una occlusione subtotale del coledoco perdurata anni e di una infezione ascendente, cronica delle vie biliari, attraverso recidivanti crisi angiocolitiche, si sia stabilita una obliterazione parziale dei capillari biliari, per cui la rimozione dell'ostacolo primo non è valsa a stabilire la normale canalizzazione. Aggiungiamo per inciso che il quadro istologico dell'angiocolite obliterante esisteva in pieno ed anzi assai più manifesto anche nel caso precedente. Noi pensiamo pertanto, che anche in questa malata, ove non fosse intervenuta la morte, la derivazione istituita sarebbe stata inane ad ottenere la remissione dell'ittero. Ma lasciando queste ipotetiche affermazioni, vogliamo ancora rilevare che sostanzialmente il quadro istologico è identico nei due casi: più avanzata e grave nel primo, più tenue e leggero nel secondo, ma già con tutte le note che ci permettono con sicurezza di affermare che un ulteriore decorso morboso avrebbe del tutto fatto coincidere i due quadri istologici.

Caso IV. — Vidoni Vittorio, di a. 33, muratore da Folgaria. Novembre 1929. Nella anamnesi famigliare è solo da notare che un fratello morì per tbc. polmonare. Il paziente ebbe sviluppo fisico e psichico normale e crebbe sano ed anzi eccezionalmente robusto. Condusse vita piuttosto faticosa, ma in discreta agiatezza ed ebbe sempre vitto sufficiente e buone abitazioni. Il suo mestiere di muratore lo condusse in Francia ed in Germania, dove soggiornò molti anni sempre in regioni salubri. È stato in certi periodi della sua vita un discreto bevitore di vino e un po' anche di liquori e sopratutto di birra. È stato forte fumatore, mangiatore regolare. Si ammogliò con donna tuttora sana che non ebbe aborti e che condusse a termine normalmente due gravidanze. Entrambi i nati stanno bene.

Non ha sofferto mai di alcuna forma morbosa ove si eccettui una mastoidite di cui fu operato due anni fa quando già da lungo tempo era in atto la malattia attuale. In particolare ignora di essersi contagiato di lue e di qualsiasi malattia venerea. L'attuale forma morbosa è fatta risalire dal paziente all'agosto del 1922 ed aprì il quadro morboso improvvisamente, rompendo un perfetto stato di benessere, una violenta colica addominale. Il dolore prese punto di partenza dall'ipocondrio destro e da qui si irradiò poi a tutto l'addome; dolore violentissimo lancinante, atroce, tale da costringere il paziente, che si trovava sul lavoro, a gettarsi bocconi a terra, privo di forze. L'acme del dolore durò poco (10-20 minuti circa) e lasciò luogo di poi ad un indolenzimento diffuso. Non vi fu febbre, non disturbi dell'alvo, nè della minzione, non vomito. Il paziente si ritenne guarito, ma una colica si ripetè il giorno successivo e poi ancora nei giorni seguenti, irregolarmente, ora quotidiana, ora ogni due, tre, quattro giorni e dopo anche più distanziate (2-4 volte al mese). Gli accessi dolorosi insorgevano d'abitudine nel pomeriggio a 3-4 ore dai pasti, ma forse non in rapporto con essi, chè il modificare la dieta o il restringerla al solo latte, non influì sulla sintomatologia. Mai vomito, mai pirosi gastrica.

A 2-3 giorni di distanza dalla prima colica il paziente si avvide che il suo colorito s'era fatto bruno (egli insiste sul colorito bruno che distingue nettamente dal colorito ittero secondo lui sopravvenuto solamente più tardi). Contemporaneamente le urine assunsero un colore marsala; insorse intenso e tormentoso prurito. Il medico che lo visitò nei primissimi giorni (il paziente era allora in Francia e non ricoverò in istituti ospedalieri o clinici, nè seppe darci indicazioni sul medico che lo visitò; ci fu così impossibile raccogliere notizie relativamente alle sue condizioni di allora) constatò il colorito anormale (parlò di tinta « matt ») e rilevò il fegato molto ingrandito. Non pare siano state fatte particolari osservazioni sulla milza. Una Wassermann sarebbe stata allora positiva per cui al paziente furono praticate 36 iniezioni endovenose di salvarsan. Da questa terapia non trasse alcun giovamento; in coincidenza con essa anzi vi fu una certa recrudescenza dei dolori e insorse una discreta diarrea (2-3 scariche al dì). Le feci che fino allora erano state formate e di colorito normale, si fecero liquide, giallo-verdastre, senza muco nè sangue.

Dopo alcuni mesi però il colorito della pelle rischiarò alquanto e con ciò scomparve il prurito. Ma il miglioramento non durò che 1-2 mesi e l'ittero ricomparve dopo in pieno e con esso il prurito (il paziente come già si disse distingueva il colorito itterico comparso ora dal colorito bruno instauratosi prima). In questo periodo (1923) una seconda Wassermann sarebbe risultata negativa. I dolori dopo 6-8 mesi si attenuarono e le violenti coliche prima sofferte non si ripresentarono più; permase però una dolenzia vaga addominale (specie al quadrante superiore destro), un senso di peso, di fastidio, di rodimento interno, ma dolori veri e propri non si ebbero più. Al paziente pareva che l'intensità di tali disturbi fosse in rapporto diretto con l'intensità dell'ittero, che presentò oscillazioni in più od in meno, ma non scomparvero più.

In sicuro rapporto con l'intensità della colorazione itterica, stettero sempre il prurito ed il colorito più o meno carico delle orine. Le feci, superato il ricordato periodo diarroico, si fecero di nuovo poltacee e di tinta pressochè normale; febbre di regola non vi fu; solo talora per periodi di 1-2 settimane, irregolarmente, febbricole serotine (massimo 38-38,4) pochissimo o nulla avvertite. Non vi fu che un assai modesto dimagrimento; il paziente però si sente un po' fiacco, astenico, facilmente esauribile se sottoposto a lavori faticosi, ciò che non gli ha tuttavia impedito di lavorare normalmente (se pure attendendo ad occupazioni meno pesanti di una volta) e di provvedere così al mantenimento della sua famiglia. Per tale sintomatologia ricoverò una prima volta in clinica nella primavera-estate del 1928 e vi rimase per circa due mesi. Gli furono praticate cure antiluetiche (malgrado la negatività delle reazioni sierologiche e l'assenza di ogni segno clinico di lue) e cure colagoghe. La terapia non portò a risultati apprezzabili. Rientrò in clinica l'anno successivo (autunno 1929 quindi a oltre sette anni di distanza dall'inizio della malattia). Le condizioni sia soggettive che obbiettive erano praticamente immutate ed immutato fu il reperto dei singoli esami di laboratorio ripetuti durante la seconda degenza. L'esame obbiettivo era quello di un uomo di struttura fisica eccezionalmente robusta, tendente alla brachitipia. La cute presenta ovunque un colorito singolare, itterico non intensamente e nello stesso tempo marcatamente bruno. Il tono di colore ricorda assai più quello delle cirrosi pigmentarie o del diabete bronzino o forse anche un poco dell'addisoniano, che non dell'« ittero nero ». In corrispondenza di piccole cicatrici, delle areole mammarie, delle ascelle, dello scroto, del pene, ecc., vi ha una

intensa pigmentazione, quasi nera. Il palmo delle mani viceversa è di colorito normale, con pliche chiare, nulla si nota di patologico a carico delle mucose (tolta una leggera suffusione itterica). Mani e piedi, e così i polsi e le caviglie si presentano assai più massicci e voluminosi che di consueto, ricordando assai da vicino le estremità degli acromegalici. Alla faccia viceversa non si rilevano, malgrado una certa grossolanità di tratti ed un naso piuttosto massiccio, le stigmate degli acromegalici. Le unghie delle mani e dei piedi, ma più quelle delle mani, sono fortemente curvate, a vetrino d'orologio, ma l'ultima falange non assume l'aspetto a bacchetta di tamburo. Il paziente è sicuro che la conformazione delle unghie e delle estremità non si è modificata in questi anni ed egualmente è sicuro che immodificata è la sua fisionomia. Un confronto eseguito con un vecchio ritratto conferma quest'osservazione. Al contrario il paziente recisamente afferma che pure essendo sempre stato piuttosto scuro di carnagione, il suo colorito ha assunto solamente dall'inizio dell'attuale malattia l'attuale tonalità bruna. L'apparato scheletrico è, tolti i fatti accennati, di conformazione del tutto normale. Le masse muscolari, imponenti per il loro sviluppo, conservano una buona tonicità. Discreto il pannicolo adiposo, normalmente elastica la cute, del colorito già detto, con numerosi segni di grattamento. Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare e del circolo venoso superficiale. Sistema pilifero normale. Polso ritmico, regolare, frequenza, 70 al minuto. Respiri 19, pressione arteriosa 110,70, riflesso oculocardiaco 6, apirettico.

Nulla di notevole al capo. Al collo si palpa la tiroide leggermente aumentata di volume specie nel suo lobo destro, di consistenza normale, senza alcun altro reperto patologico. Nulla che meriti rilievo a carico del torace, regione dorsale, arti. L'addome non presenta all'ispezione alcuna alterazione; non reticoli venosi; la palpazione è dovunque indolente, l'addome ben trattabile, nessun segno di collezione liquida. Il fegato giunge in alto al quinto spazio intercostale. In basso deborda per oltre tre dita dall'arco ed il suo bordo, leggermente arrotondato, si segue facilmente fino all'emiclaveare sinistra, dove scompare sotto l'arcata costale. Una profonda incisura verso l'emiclaveare e che corrisponde verosimilmente all'ilo, seziona l'orlo dell'organo in due metà. Questa, insieme ad un'altra assai meno profonda qualche centimetro più verso destra isolano, per così dire, una massa grossolanamente quadrangolare. La superficie dell'organo sembra liscia, la sua consistenza decisamente aumentata, la palpazione di essa non è dolorosa. La milza raggiunge in alto la settima costa, anteriormente supera l'ascellare anteriore, deborda per poco più di tre dita dall'arco costale. Il suo polo inferiore è rotondeggiante, regolare, di contorno e superficie duro, indolente

Esami di laboratorio: la radiografia del digerente mette in evidenza soltanto una certa difficoltà di riempimento del bulbo-duodenale, un po' appiattito superiormente dall'ombra epatica. La seconda proporzione del duodeno è alquanto retroposta e a destra dello stomaco, il suo decorso un po' tortuoso. A metà altezza circa il pasto si raccoglie soffermandosi per brevi istanti e facendo assumere al canale un aspetto di maggiore altezza. Il complesso delle immagini radiografiche rende probabile l'esistenza di fatti aderenziali periduodenali, mentre esclude l'esistenza di lesioni intrinseche del tubo digerente.

Una radiografia del cranio dimostra una sella turcica di ampiezza un po' aumentata, ma a contorni regolari.

Nessun dato di rilievo si ricava dalle radiografie delle estremità ove si eccettui il notevole volume dello zucchero tuttavia a conformazione normale.

Dopo iniezione endovenosa di tetraiodofenoftaleina (due volte eseguita) non si riesce a mettere in evidenza l'immagine della colecisti.

Reazioni Wassermann e Meinicke ripetutamente negative, anche dopo riattivazione.

Resistenza globulare: 0,32-0,42.

Prova di Jaquet-Tremolier (prova del vescicante) positiva.

Esame emocromocitometrico: Hb 60; gl. r. 3.700.000. V. gl. 0,80, gl. b. 8000. Nulla di notevole nella formula.

Esame delle feci: formate, di aspetto e colorito normale. Non presenza di parassiti o di lova; non sangue. Microscopicamente scarsi residui alimentari con discreto aumento dei grassi.

Ricambio emoglobinico: stercobilina presente, U. T. nelle 24 h. I. E. 0,61.

Reazione di V. d. Bergh, positiva diretta intensa.

Bilirubina mmgr. 4,3 %

Glicosuria alimentare negativa (gr. 150 di glucosio).

Glicemia sperimentale (gr. 50 di glucosio): reperti normali.

Glicemia (a digiuno) gr. 1,18 per mille.

Colesterinemia: gr. 0,185 %-

Sondaggio duodenale: bile refluisce facilmente in discreta quantità.

All'esame microscopico scarsi polinucleati in disfacimento. Negativa la prova di Meltzer-Lyon.

Cutireazione tbc. + +.

Esame urine: quantità media giornaliera cmc. 1100. Urea gr. 13 nelle 24 ore. Prova di Hay ++. Pigmenti biliari ++. Null'altro di notevole.

Tempo di emorragia 3'. Tempo di coagulazione 10'. Prova del laccio negativa. Piastrina 170.000.

Sondaggio gastrico a digiuno e dopo pasto di prova: reperti normali.

In complesso eravamo di fronte ad un caso per molti lati simile ai precedenti, in cui la forma datava da ben sette anni. Tuttavia ci tenne per lungo tempo assai incerti sulla diagnosi una serie di fatti, anamnestici ed obiettivi, a detta sintomatologia sovrapposti. Il paziente era stato giudicato all'inizio della sua forma morbosa un luetico e trattato come tale. Ora è vero che vi sarebbe allora stata una Wassermann positiva, ma già otto mesi dopo, le reazioni sierologiche erano totalmente negative e negative rimasero di poi sempre. Il paziente non aveva alcuna nozione di infezioni luetiche e nella sua obbiettività come nella storia sua e della famiglia, nulla depone in questo senso. Una prima energica cura espletata proprio all'inizio della forma morbosa restò inefficace ed altrettanto una terapia da noi più tardi ripetuta. Non solo, ma la malattia dopo una spontanea breve remissione ebbe una vivace ripresa poco dopo terminato il trattamento antiluetico e quando la Wassermann già si era negativata. Queste le considerazioni che unite a quelle già svolte a proposito degli altri casi nostri, rarità di un quadro morboso simile e di così lunga durata sostenuto dalla sifilide, ecc., ci consigliarono di senz'altro scartare tale ipotesi.

Ancora si doveva notare nel passato del nostro paziente un discreto etilismo. Abbiamo già svolte trattando del caso precedente le ragioni che ci inducevano a ritenere poco verosimile una cirrosi a tipo Laënnec, varietà ipertrofica, splenomegalica; ed inutile ci parrebbe ripeterci qui. All'alcool noi non sapremmo in questo caso che attribuire una generica azione deterioratrice della cellula epatica e quindi una più facile lesività dell'organo di fronte ad altra causa morbosa.

Ma prima causa d'incertezza per noi, fu il particolare colorito della cute, quale già abbiamo descritto e la deposizione netta a decisa del paziente del successivo sopravvenire di due distinte alterazioni cromatiche: un colorito bruno ed un colorito itterico. La chiarezza di questa testimonianza unita a quanto obbiettivamente si poteva osservare, ci tenne per lungo tempo in dubbio e ci fece ad un certo momento anche pensare alla possibilità di una cirrosi pigmentaria con ittero. Vedremo poi che questa ipotesi non trovò conferma nella successiva indagine istologica. L'ipotesi di una insufficienza surrenale contrastava nettamente con le condizioni generali relativamente assai buone dopo sette anni di decorso e con l'astenia ed ipotensione così poco manifeste da trovare più che sufficiente spiegazione nello stato di alterazione epatica. Ancora non si saprebbe capire il perchè la tinta scura dovesse essere comparsa insieme con una sintomatologia sicuramente itterica. Il malato avrebbe dovuto essere colpito non solo da due forme morbose distinte, ma ancora esserne colpito nello stesso momento. D'altra parte poi tale pigmentazione interessava è vero la cute con disposizione simil-addisoniana, ma mancavano totalmente le caratteristiche alterazioni mucose. Infine la comparsa di questo colorito scuro coincide con la comparsa del prurito e

con la colorazione marsala delle urine; è quindi estremamente verosimile che malgrado le apparenze in contrario, si sia trattato fin dall'inizio di un ittero del cui particolare aspetto (d'altronde da noi non presenziato) non sapremmo in alcun modo renderci ragione. Egualmente oscura resta per noi (ove non si volesse ammettere una contemporanea e quasi muta insufficienza surrenale) la ragione dell'attuale colorito cutaneo del paziente; oscura, ma non sufficiente, ci sembra, ad allontanarci dal nostro binario diagnostico. Ed egualmente non sufficienti in questo senso ci parvero le numerose deviazioni costituzionali che il paziente presentava: la particolare struttura ossea delle mani e dei piedi, le unghie a vetrino d'orologio, l'amplificazione della sella turcica che, unitamente a qualche ombreggiatura poco omogenea fece ad un certo momento sospettare al radiologo di trovarsi di fronte ad un adenoma ipofisario. Comunque una cosa è certa ed è che il paziente costituzionalmente presentava un certo disquilibrio del sistema endocrino. Abbiamo ricordato le stigmate ipofisarie; la tiroide appariva sicuramente e disformemente ingrandita, vi era forse una modesta insufficienza surrenale. Ma tutto questo evidentemente non poteva rappresentare che il terreno costituzionale, il substrato su cui era poi germogliata una forma morbosa in certo modo autonoma. Alla diagnosi di questa principalmente dovevamo tendere e tale diagnosi per noi non poteva essere diversa da quella dei casi precedenti, e cioè di ostruzione cronica parziale di natura indeterminata delle vie biliari. A questa diagnosi ci inducevano le identiche ragioni già esposte a proposito degli altri casi, a questa diagnosi anche qui particolarmente ci guidava il bassissimo valore dell'I.E.

Maturatosi in noi questo convincimento ritenemmo di dover suggerire l'intervento operatorio che ebbe luogo in anestesia spinale e locale nel dicembre del 1929. Eccone i più importanti reperti: cavità peritoneale asciutta; il fegato è molto aumentato di volume, di colore ardesia con rilevatezze nodulari grigiastre, coll'aspetto dell'organo gravemente cirrotico. La frastagliatura che pareva di rilevare palpatoriamente è rappresentata da un lobulo di Spigelio enormemente ingrandito. La cistifellea distesa da bile è grossa come un pugno e caute manovre manuali intese a provocarne lo svuotamento per via normale, restano senza risultato. Lo svuotamento viene praticato con l'aspiratore e si dà così esito a circa 300 gr. di bile bruno-giallastra piuttosto densa e vischiosa, di aspetto macroscopico normale. La colecisti è circondata da tenaci aderenze che la impegnano completamente e particolarmente la legano al margine destro del grande omento. Molta difficoltà si riscontra a mettere a giorno il duodeno sepolto fra le aderenze e che non presenta (come lo stomaco) nessuna alterazione intrinseca. La cavità peritoneale appare disseminata di linfoghiandole più o meno ingrossate, di consistenza molliccia. Particolarmente grosse e numerose sono tali ghiandole in prossimità dell'ilo epatico.

Un'accurata palpazione della vescichetta biliare e del coledoco sembrano escludere la possibilità di presenza di calcoli. Il coledoco è enormemente ingrossato, presentando un diametro di circa un pollice, a pareti spesse. Il dotto si presenta irregolare di calibro a dilatazioni ampollari e restringimenti successivi. Si riesce facilmente a sondare a ritroso fino alla biforcazione epatica e dall'altro lato fino alla papilla dove tuttavia si incontra una resistenza che impedisce l'ulteriore proseguire della sonda.

Con la palpazione si trova il pancreas grosso come una testa di piccione, di consistenza dura. Quest'anomala consistenza del pancreas si constata pure

nel suo corpo e la si avverte anche attraverso il piccolo omento. L'operatore spingendosi poi più verso sinistra riesce a riconoscere per buon tratto le vene reflue della milza dove non si riscontrano alterazioni, e lo stesso polo inferiore dell'organo che deborda assai più di quanto non risulterebbe palpatoriamente e che appare di consistenza fortemente aumentata.

Si pratica colecistogastrostomia e si prelevano per indagini istologiche una ghiandola linfatica, un frammento di fegato.

Le condizioni del paziente la sera stessa dell'intervento si aggravano improvvisamente: l'addome si fa modestamente meteorico; si ha una o due volte vomito discretamente ematico. Si stabilisce poi rapidissimamente un quadro d'intossicazione grave ed il malato decede 48 h. dopo l'intervento con una sintomatologia che molto ricorda l'insufficienza epatica acuta.

Non fu possibile praticare l'autopsia. Solo fu possibile prelevare un frammento di milza. L'esame istologico dei frammenti prelevati, allestiti con le tecniche già ricordate, dà i seguenti risultati:

Fegato: il piano di struttura generale dell'organo è, tolto qualche breve tratto, perfettamente conservato. Non si osservano notevoli disuguaglianze nelle dimensioni dei singoli lobuli, che non sembrano superiori alla media e così non si notano cellule binucleate nè figure cariocinetiche. Le cellule appaiono in qualche zona del tutto normali, il protoplasma e il nucleo conservano le loro proprietà tintoriali. Altrove si hanno zone di bene evidente degenerazione a tipo granulare. Le singole cellule appaiono alquanto distanziate le une dalle altre Il connettivo è grandemente aumentato (assai meno tuttavia che nel caso secondo), disposto a tralci, a colonne, ad isole di forme irregolari, particolarmente localizzato negli spazi porto-biliari. Da questi relativamente grossi ammassi si dipartono ramuscoli fini e finissimi che si suddividono, si arborizzano, si anastomizzano nei modi più vari costituendo una vera rete, a maglie più o meno fitte, che racchiude il tessuto nobile. I tralci più sottili penetrano nell'interno di ogni singolo lobulo, dissociandolo alquanto e si insinuano tra cellula e cellula, circondando in taluni punti ogni singolo elemento di un tenuissimo anello connettivale. Il tesuto connettivo è ovunque filtrato da numerosi elementi parvicellulari, che in nessun punto tuttavia si riuniscono in ammassi. I vasi biliari sembrano alquanto aumentati di numero, taluni repleti di bile. Nella grande maggioranza sono avvolti da un denso manicotto connettivale e il loro lume è occupato, spesso totalmente da cellule di sfaldamento, leucociti in più o meno avanzato disfacimento e detriti amorfi. Le pareti sono frequentemente infiltrate da elementi parvicellulari. I vasi venosi sono spesso ripieni di sangue e per lo più di aspetto completamente normale: nessuna alterazione arteriosa. A ingrandimento più forte si nota che anche i tralci più grossi di connettivo sono scarsamente compatti e risultano da un agglomerato di fibre delicate, che benissimo si dissociano nei preparati alla Bielschowsky. Nei preparati alla Veigert si rileva una relativa scarsità di fibre elastiche. Non fatti di vacuolizzazione che facciano pensare a grasso e negativa riesce la ricerca a fresco col Sudan.

Milza: la capsula è leggermente ispessita. Da essa prendono punto di partenza travate connettivali che più numerose e spesse del consueto si approfondano nell'organo ove si suddividono in tralci più piccoli, ma sempre considerevoli, che variamente si anastomizzano. Diramazioni più sottili non si osservano, ma nel complesso la connettivazione dell'organo appare sicuramente ed in modo assai evidente aumentata. Piccoli tralci di connettivo invadono anche taluni follicoli di cui interrompono la continuità. Il connettivo, a diversi stadi di dfferenziazione è discretamente provvisto di fibre elastiche. Abbastanza numerosi sono i fibroblasti. I seni venosi sono tutti fortissimamente dilatati e ripieni di sangue. Non si osserva alcun fenomeno emorragico. I cordoni della polpa sono più o meno assottigliati, specie dove maggiore appare l'iperemia. I follicoli, sia come numero che come struttura, sembrano del tutto normali. Non fibroadenia. Egualmente non è dato rilevare nessuna alterazione vasale.

Ghiandola: Il reperto è praticamente identico a quello già segnalato nei due casi precedenti e fondamentalmente può riassumersi in un chiaramente apprezzabile aumento del connettivo.

Anche in questo caso dunque come nel precedente oscura è rimasta la causa della ostruzione del coledoco. Malgrado anche in esso il chirurgo abbia creduto di avvertire un'aumentata consistenza del pancreas (tale constatazione in vivo, attraverso una piccola breccia operatoria, spesso essendo interposto il piccolo omento, non può dare che una assai relativa sicurezza), malgrado dunque questo reperto io ritengo come assai più verosimile che anche questo malato avesse presentato in passato una calcolosi e che al seguito di una o più coliche espulsive, si siano stabiliti fatti cicatriziali stenosanti. Lo spessore delle pareti del coledoco, l'aumentatissimo calibro del dotto, la sua marcata deformazione, che gli attribuisce un aspetto a gozzi e rientramenti successivi, nettamente depongono in questo senso. Ma qualunque ne fosse l'origine resta pur sempre provata l'esistenza anche in questo caso di un'occlusione del coledoco a base della ricordata sintomatologia.

Nessuna luce ha portato l'indagine istologica sulla natura della pigmentazione cutanea: si può escludere la cirrosi pigmentaria sulla quale per un momento s'era fermato il nostro pensiero, ma l'assenza di un esame istologico della cute e la mancanza di una completa indagine necroscopica non permettono alcuna affermazione.

Va ancora notata la cifra press'a poco normale della colesterinemia malgrado un ittero relativamente intenso, ed il reperto che pure non si discosta dalla norma, della glicemia e della glicosuria alimentare. Ci pare utile mettere in rilievo questi dati, che troveranno più oltre trattazione, perchè di essi taluni vogliono fare dei segni differenziali con altre forme morbose. Per il resto, nelle sue grandi linee, questo quadro morboso coincide in modo totale con quello presentato dagli altri malati fin qui descritti se anche per maggiore o minore gravità e durata della forma, diversità del terreno costituzionale, ecc. qualche diversità di dettaglio da malato a malato può osservarsi.

Caso V (11). — Schiavon Genoveffa, di a. 38, sarta, coniugata, da Padova. Febbraio 1931. Nell'anamnesi famigliare è da notare che il padre è morto a 60 anni per ulcera gastrica; ha sofferto in giovane età di un'itterizia sulla quale non si hanno particolari. Una sorella sofferente a 10 anni di una pleurite essudativa a lungo decorso che esitò in guarigione. Altre due sorelle presentarono ad ogni gravidanza ripetutamente ittero; una di esse al settimo mese di gravidanza partorì un feto vivo che sopravvisse; ma quattro anni dopo ebbe ancora ittero e fu posto una diagnosi che non viene riferita, nè ci riesce ricostruire, ma tale da consigliare un intervento operatorio, che pare però sia stato semplicemente esplorativo. L'ittero non regredì più, si accompagnò ad ascite e dopo due paracentesi la paziente morì.

Nell'anamnesi fisiologica della malata nostra non vi sono dati di particolari rilievo. Lo sviluppo fisico e psichico fu regolare ed armonico. La funzione mestruale si iniziò a 15 anni e continuò di poi regolarmente salvo una sospensione di alcuni mesi in coincidenza di una forma morbosa che verrà ricordata più oltre. Mangiò moderatamente ed ebbe abitudini di vita regolare in ogni senso. Fu abitualmente una bevitrice non eccessiva, ma abusò di alcool per un periodo di 5 o 6 mesi che si concluse coll'insorgere della malattia attuale e conseguente sospensione assoluta degli alcoolici. Non fuma. È maritata ma non ebbe gravidanze.

Nell'anamnesi patologica sono a notare oltre i comuni esantemi infantili una congiuntivite granulosa a tredici anni. Non ha nozione di infezioni luetiche nè per sè nè per il marito. A 17 anni ammalò di una lunga e grave peritonite specifica. Prolungandosi la forma la paziente fu sottoposta a laparatomia dopo la quale migliorò, recidivando però dopo un paio di mesi. Fu praticata allora nuova laparatomia inefficace ed infine, attra-

(11) Questa paziente fu fatta oggetto di lezione clinica per parte del prof. Frugoni.

verso lunghe cure mediche elioterapiche intervenne la guarigione. Pare che un medico parlasse di residui addensamenti profondi addominali. È durante questo periodo che la paziente fu amenorroica.

Stette poi bene per 10 anni e cioè ai 27, quando ricomparve eguale sindrome dolorosa addominale che portò a nuovo versamento, ancora diagnosticato per peritonite specifica e che giunse a guarigione attraverso un lungo periodo di cure mediche. Sia questa che la precedente *poussée* morbosa decorsero, pare, in apiressia. Nel corso dell'ultima evenienza morbosa la malata presentò subittero delle sclere.

Stette bene per altri 10 anni ed infine a 37 anni (un anno prima che capitasse alla nostra osservazione) senza precedenti particolari notò che le urine si facevano scure e scarse e che la pelle diveniva itterica; contemporaneamente la malata cominciò a lamentarsi di senso di peso alla regione epigastrica e all'ipocondrio destro e di intenso e violentissimo prurito. Le feci non mutarono gran che di aspetto, nè vi furono disturbi dell'alvo. L'ittero andò gradatamente aumentando di intensità fino ad assumere le tonalità massime e l'intera sintomatologia si stabilizzò e con modeste oscillazioni tale permase fino a quando venne a noi.

Fu visitata da diversi medici e furono poste diagnosi diverse (al solito culminate in quella di morbo di Hanot) e praticate varie terapie rimaste inefficaci. Fu per quattro mesi ricoverata in un reparto ospedaliero dove constatarono febbricola, tumefazione notevolissima degli organi ipocondriaci, non versamento. Negli ultimi tempi però era stato osservato il costituirsi di una certa prominenza del ventre.

La malata è notevolmente dimagrata ed è assai fiacca ed astenica; non tanto tuttavia da costringerla a letto e da non consentirle una certa attività, se pure assai ridotta. Obbiettivamente si osserva un soggetto della prima costituzione, di sviluppo somatico assai misero e gracile, notevolmente emaciata. L'apparato scheletrico è irregolare, le masse muscolari di scarsissimo sviluppo e alquanto flaccide, il pannicolo adiposo quasi scomparso. Cute, mucose, sclere intensamente itteriche. Non al momento segni di grattamento. Qualche pigmentazione bruna al volto. Sistema linfatico e venoso superficiali indenni. Polso piccolo, molle, regolare; si registrano 85 pulsazioni al minuto. Gli atti respiratori, regolari, sono in numero di 18-22 al minuto. Pressione arteriosa 105-65.

Nulla di notevole all'esame sistematico all'infuori che al ventre. Si può solo notare a carico del torace che vi è quasi assoluta amastia, senza nemmeno deposito adiposo in sede mammaria. I reperti patologici sono tutti all'addome: a parte le due cicatrici laparatomiche, l'addome si presenta espanso, prominente, con cicatrici ombelicali pianeggianti; non si notano reticoli venosi, non vi sono discromie, se si eccettua una certa pigmentazione delle cicatrici. È ben trattabile, completamente indolente, senza alcun reperto anormale. Si ha un dubbio di una minima raccolta liquida, che tuttavia non può essere con sicurezza obbiettivata. La milza ed il fegato sono assai ingranditi; il limite epatico superiore raggiunge la quinta costa; in basso l'organo deborda per 4 dita dall'arco costale. Esso è di consistenza durissima, a superficie liscia o forse leggermente granulosa. Il bordo è sottile, tagliente, a contorni regolari; lo si segue su su fino ad incontrare l'arcata costale sulla emiclaveare sinistra. La mobilità respiratoria è normale; non si palpa la colecisti. La milza raggiunge in alto l'ottava costa, anteriormente la sua ottusità si fonde con quella epatica, in basso deborda di oltre 4 dita, liscia, dura (meno però del fegato) a contorni regolari, globosa. I due organi ipocondriaci, circa sul prolungamento dell'emiclaveare, si poggiano l'uno sull'altro ed è difficile semeioticamente differenziarli non avvertendosi, a segnarne i confini che una lieve ed appena accennata incisura. Nessun rilievo patologico a carico degli arti.

Dal punto di vista delle ricerche abbiamo che le urine contengono abbondanti pigmenti, tracce appena apprezzabili di albumina, mentre dubbia è la reazione di Hay. La quantità delle urine ha oscillato ampiamente tra 900 e 2000 cmc. quotidiani. L'eliminazione di urea è assai cospicua oscillando essa intorno a 26 gr. quotidiani con una alimentazione mista normale.

L'esame emocromocitometrico dà Hb 65, gl. r. 3.470.000; v. gl. 0,95, gl. b. 5900; formula normale.

Cutireazione alla tbc. + + +.

Reazioni Wassermann e Meinicke ripetutamente negative. Il sondaggio gastrico sia a digiuno che dopo i pasti di prova ha dato reperti praticamente normali (solo è da notare una lieve ipocolia). Col sondaggio duodenale si è estratto facilmente e in discreta quantità bile di aspetto normale. Nessun dato di rilievo all'esame microscopico.

Esame feci: feci formate lucide, colorate un po' meno che di norma. Non sangue, non parassiti nè uova. All'esame microscopico notevole aumento dei grassi.

Ricambio emoglobinico: bilina eliminata nelle 24 h. U. T. 80; I. E. 0,58. Reazione di V. d. Bergh positiva diretta intensa.

Resistenza globulare: 0,28-0,38.

Colesterinemia: gr. 0,380 ‰.

Bilirubina mmgr. 9,2 %; colesterina gr. 0,375 %.

Prova del laccio negativa. Tempo di emorragia 6', tempo di coagulazione 15'; piastrine 205.000. Retrazione del coagulo ritardata (15 h. circa) ma sufficiente.

Colecistografia (metodo endovenoso) negativa per due volte.

Nulla di notevole agli esami radiografici degli apparati respiratorio e digerente.

Anche in questo caso dunque epatosplenomegalia con ittero cronico e stato sub-febbrile. La forma datava da alquanto meno che non negli altri casi (poco più di un anno; ma una breve fase itterica si era già presentata nel passato) ed aveva condotto ad una maggiore emaciazione e ad un più spiccato decadimento delle forze. Inoltre un sospetto di versamento addominale rendeva verosimile una compromissione delle vie portali. Ma a noi questi dati non parvero nel complesso tali da allontanarci da un concetto diagnostico analogo ai precedenti. Ci riconfermavano in tale indirizzo il tipo dell'ittero anche qui come nelle forme di occlusione, la scarsità notevole della escrezione della bilina con conseguente diminuzione dell'I.E. Quanto alla natura della supposta ostruzione delle vie biliari, rivolgemmo il pensiero, come di consueto, ad una possibile calcolosi, ed anche fermammo la nostra attenzione sulla possibilità di postumi cicatriziali ed aderenziali delle gravi e ripetute peritoniti di cui la paziente aveva sofferto; in questi concetti ci riconfermava anche la considerazione che durante l'ultima ripresa peritonitica, si era costituito, sia pure transitoriamente, un leggero subittero. Comunque la nostra convinzione di un fatto occlusivo delle vie biliari si fece assoluto e pertanto ne derivò anche il convincimento che la sola cura chirurgica poteva manifestarsi efficace. Tuttavia per scrupolo la paziente fu sottoposta prima lungamente a terapie mediche; cure con raggi ultravioletti, fibrofisina, ricostituenti ecc., nella speranza di influire sul processo specifico peritoneale e suoi postumi, cure colagoche intense, dinsifettanti delle vie biliari ecc. Ogni trattamento rimase praticamente inefficace e la malata uscì dopo 40 giorni di degenza in condizioni immutate. Ripresentatasi a noi dopo tre mesi si osservò un notevole peggioramento: il decadimento generale si era fatto più cospicuo, più marcata l'astenia e l'esauribilità anche di fronte a modestissimi sforzi prima ben tollerati; si era costituito netto ed ampio un versamento addominale facilmente spostabile, libero (12). Di fronte all'aggravarsi della sintomatologia e all'inanità delle terapie mediche ci parve dannosa una più lunga attesa e viceversa doveroso l'intervenire senz'altro nel concetto di canalizzare, se possibile, le vie biliari ed eventualmente di praticare una Talma o altro intervento analogo per alleggire il circolo portale.

Al tavolo operatorio, aperto l'addome, si constata presenza di abbondante liquido coi caratteri già descritti. Aspirato questo si notano numerosissime e tenaci aderenze che saldano omento e visceri in un blocco unico

(12) Colla puntura esplorativa si estraeva facilmente liquido giallo citrino chiaro, leggermente itterico, limpido, che lasciato a sè formava un tenuissimo reticolo di fibrina. Rivalta +, albumina 11,5 ‰. P. S. 1014. Nel sedimento qualche leucocita, rare cellule di sfaldamento, rarissimi globuli rossi. Come si vede quindi un liquido a caratteri misti, essudativi e trasudativi.

nel quale si palpano disseminate grosse ghiandole linfatiche. Fattosi strada con estrema difficoltà quanto basta per esplorare le vie biliari, si trova la cistifellea atrofica, vuota, ridotta ad un ammasso fibroso. Non calcoli nel coledoco ed epatico; aderenze tenaci invece di consistenza quasi lignea tutt'intorno all'ilo epatico. Il fegato si può appena intravvedere sepolto com'è dalle aderenze e rivestito da una specie di capsula fibrosa. È assai aumentato di volume, durissimo, di aspetto cirrotico. Dato questo reperto il chirurgo ritenuto troppo pericoloso un intervento liberatore, d'altronte di dubbia afficacia, si richiude l'addome senz'altro. Il decorso postooperatorio fu normale e l'ammalata lasciò la clinica chirurgica in condizioni invariate. Rivista la paziente circa tre mesi dopo l'intervento (ottobre 1931) le condizioni generali erano ancora notevolmente peggiorate; l'astenia si era fatta tale che la paziente non lasciava più il letto. L'ittero si era ancor più accentuato, cospicua era divenuta la raccolta addominale, gli arti inferiori ed il sacro si erano fatti adematosi, dispnoico il respiro.

Alcuni fatti singolarizzano questa malata di fronte agli altri casi; va rilevata prima di tutto la notevole frequenza nella anamnesi famigliare di malattie epatiche: il padre soffrì di ittero, due sorelle furono ripetutamente itteriche ed una anzi venne a morte per una malattia epatica. Un rilievo questo che sarà altrove discusso e che ci piace fare notare perchè da taluni autori constatazioni analoghe furono fatte per altre epatopatie. Che buona parte dalla sintomatologia in atto fosse da ascrivere all'occlusione delle vie biliari pare fuori discussione. Viceversa è assai discutibile se tutto fosse sostenuto esclusivamente da tale fattore. La natura dell'ostruzione era evidentemente da ascriversi allo strozzamento delle vie biliari per parte del connettivo. È possibile che a stasi dei vasi splenici di eguale origine fosse da riportare l'ipertrofia di questo organo ed anche che nella genesi dell'epatomegalia e dell'evidente cirrotizzazione dell'organo abbiano dato un contributo ai fenomeni periepatici. L'assenza di reparti anatomici ed istologici e la forzata limitazione dell'esplorazione chirurgica non ci permisero di maggiormente chiarire le cose.

Infine è questa la sola malata dell'attuale nostra casistica che abbia presentato ascite o comunque segni di ipertensione portale. Va notato che il liquido a caratteri misti, era probabilmente dovuto all'unirsi di fattori essudativi e trasudativi, da ascrivere probabilmente al duplice meccanismo dell'ipertensione al territorio portale e alla peritonite specifica verosimilmente in ripresa. Va notato però che anche la ammessa ipertensione portale che costituirebbe una eccezione di fronte agli altri casi, può forse trovare la sua ragione anzichè nella cirrosi epatica, in fatti stenosanti sempre di origine peritonitica del tronco delle radici della porta. Malgrado tali diversità ci sembra che anche questa malata possa rientrare fra i casi prima descritti che formano nel loro complesso un tutto così omogeneo da permettere di trattarli insieme ed insieme di osservarne le diverse caratteristiche. È quanto troverà posto nelle righe seguenti.

***

Siamo dunque di fronte ad un gruppo di casi talmente omogenei tra loro da meritare e facilmente permettere una trattazione d'insieme.

Tutti i nostri malati da un fatto fra gli altri degno di rilievo potevano venire accumunati: in tutti con l'uno o con l'altro meccanismo si era stabilito una occlusione delle maggiori vie biliari. È lecito ritenere tale occlu-

sione come il fatto primitivo, generatore dell'intera sintomatologia? A noi pare senz'ombra d'incertezza di sì, ma non è lecito ammetterlo senza una parola di commento. Reperti di calcolosi biliare in corso di forme morbose variamente classificate, ma sia clinicamente che anatomicamente difficilmente differenziabili da quelle da noi ora descritte, non sono nuove nella letteratura; ma non si dette per lo più eccessivo peso al reperto e spesso ci si limitò ad accennare ad una calcolosi complicante, come se si trattasse di una banale coincidenza. Da taluni autori si giunse perfino a parlare di una diatesi calcolosa del morbo di Hanot e tra gli autori nostri recenti sembra inclinare in tal senso anche il Satta.

Ora, la casistica nostra permette di affermare con tutta sicurezza che il rapporto tra le due evenienze morbose deve essere rovesciato nel senso che non la malattia di Hanot prepara alla calcolosi, ma che quest'ultima, se diviene occlusiva, può essere sufficiente a suscitare (col meccanismo che sarà più oltre studiato) il complesso sintomatico ed anatomico di cui ci occupiamo.

Infatti la nostra casistica dimostra che il rapporto intercorre non tra Hanot e calcolosi, ma bensì tra Hanot ed occlusione (per lo più subtotale) coledociana, di qualunque natura e talora (come nel nostro caso quinto) al di fuori di qualsiasi fatto litiasico.

In chiave con questa patogenesi è notevole che regolarmente il primo fatto morboso in ordine cronologico è rappresentato dall'ittero ed è questo un rilievo importante per la diagnosi differenziale. Gli altri caratteri fondamentali sono l'epato-splenomegalia notevolissima con organi duri; ma regolari, l'ittero con tutti i caratteri della forma da stasi e la costante diminuzione dell'indice emolitico, ed accessi febbrili ricorrenti; notevole ancora è la durata lunghissima, talora indefinita della malattia, perdurano relativamente buone le condizioni generali e senza alcuna compromissione del circolo portale.

In nessuno dei casi clinicamente appariva sostenibile il concetto dell'iperepatismo; all'opposto, malgrado la apparente buona funzione dell'organo il decorso clinico ulteriore, la poca resistenza dei soggetti, la tendenza emorragipara, ci documentarono una latente insufficienza dell'organo.

L'avere già lungamente dettagliato il decorso dei singoli malati ci esime da una più minuziosa sintesi.

Dal punto di vista istologico i reperti nostri vertono sul fegato, milza e ghiandola linfatica. Non abbiamo con ciò alcun elemento per discutere la possibilità di lesioni a carico di altri organi. Ad esempio nulla possiamo dire relativamente alle condizioni del midollo osseo che talune ricerche sperimentali di Bonome potrebbero far supporre alterate; nell'unica nostra autopsia completa il midollo fu disgraziatamente trascurato anche in considerazione dello stato del cadavere. Ugualmente per quanto riguarda il pancreas l'unico nostro reperto è negativo, ma per le condizioni di cattiva conservazione dell'organo, conclusioni precise non sono possibili. In parecchi degli altri malati l'ispezione chirurgica fece osservare un certo indurimento della testa e del corpo dell'organo, ma ci mancano i necessari controlli istologici.

La milza presentava in complesso nei due casi studiati caratteristiche tali da potersi sintetizzare nella diagnosi di milza da stasi con notevole aumento del connettivo. È da segnalare ancora il curioso e non frequente reperto di infarcimento dell'organo per parte di globuli rossi liberi, liberamente frammisti agli elementi splenici. Anche per quanto riguarda le ghian-

dole linfatiche in complesso si può parlare di una abbastanza rilevante sclerotizzazione e di qualche fatto più modesto di iperemia.

L'indagine di gran lunga più interessante è quella che concerne il fegato: nei tre casi studiati abbiamo quadri morbosi sostanzialmente identici ma più o meno avanzati. Abbiamo così modo di studiare nelle diverse sue fasi questo processo di cirrosi. Il tessuto interstiziale appare sempre assai aumentato ma con grandi differenze dall'uno all'altro malato; nel caso II il connettivo rappresenta sicuramente la parte più cospicua dell'organo; viceversa negli altri due la connettivazione era assai minore. In nessun caso è facile dire quale fu il punto di partenza della cirrosi: tuttavia specie nel caso II, si ha un così netto predominio connettivale pericanalicolare, che al di fuori di ogni considerazione preconcetta, questi paiono a buon diritto potersi ritenere come il fulcro del processo. Manicotti connettivali si riscontrano anche intorno ai vasi venosi ed arteriosi ma in modo assai meno manifesto, sopratutto assai meno costante, tali da autorizzare a pensare ad una cirrosi « per contiguità » nel senso di Sabourin. Il tessuto connettivale dissocia talora dei tratti di tessuto epatico che si trovano isolati e compressi in modo che le cellule periferiche si appiattiscono notevolmente. Talora l'insieme dell'organo può assumere l'aspetto della cirrosi anulare tipo Laënnec, ma dove il processo è meno avanzato si vedono tralci connettivali più fini addentrarsi profondamente nella compagine del lobulo dissociando e spesso circoscrivendo cellula da cellula. Caratteristiche principali del tessuto connettivo sono: la grande quantità di canalicoli biliari neoformati, gli ammassi di infiltrazione parvicellulare, la scarsità di fibre elastiche. Dove le alterazioni non sono ancora troppo intese si nota un marcatissimo aumento delle fibre a graticcio intralobulare. Per quanto riguarda la parte nobile dell'organo i reperti variano assai a seconda dello stato della forma: dove le alterazioni sono meno cospicue la struttura generale dell'organo è conservata. I fenomeni degenerativi per quanto presenti in taluni tratti sono in complesso di modesta entità; nei casi gravi la struttura dell'organo è profondamente sconvolta, quasi irriconoscibile. I fenomeni degenerativi sono intensi ed il parenchima notevolmente ridotto di quantità va incontro ad atrofia. Possono osservarsi evidentissime figure di angiocolite e periangiocolite.

Queste nelle grandi linee le osservazioni istologiche dei nostri casi. Non è difficile trovare nella letteratura descrizioni pressochè sovrapponibili alle nostre: secondo gli schemi classici il quadro istologico del morbo di Hanot consisterebbe (per quanto riguarda il fegato): 1) sclerosi insulare dello spazio portale a punto di partenza periangiocolitico; 2) assenza di sclerosi perivenosa; 3) abbondanza di neocanalicoli biliari; 4) lunga integrità della cellula epatica. (Lafitte e Carrié). Ma descrizioni più moderne fanno ritenere che a questo quadro debbano essere portati dei ritocchi. Satta, ad esempio, pur constatando sostanzialmente gli stessi fatti ed insistendo sui caratteristici accumuli parvicellulari e sulle neoformazioni biliari, constata anche lesoni cirrotiche, perivenose e periarteriose e pensa che sia arbitrario considerare primitive le lesioni canalicolari e non ad esempio quelle venose. Ed altri autori (Hayem, Kirikow, Charrier, Krakow) van più in là pensando che indubitabili fenomeni angiocolitici possano essere l'effetto e non la causa della cirrosi. A parte ciò per Satta la lesione predominante e caratteristica sarebbe l'ipertrofia e l'iperplasia dell'elemento cellulare che egli e così alcuni autori successivi (ad es. Condorelli) deducono oltre che dalla constatazione di acini epatici ipertrofici e dal raro reperto di cellule

binucleate, dalla considerazione che il grande aumento di volume dell'organo non può essere riferito che all'aumento della parte nobile di esso.

È questo il solo punto in cui il quadro morboso nostro diverge dalle descrizioni dell'Hanot. Va notato però che se anche in nessun caso abbiamo rilevato ipertrofia dei lobuli nè cellule plurinucleate, pur tuttavia l'iperplasia dell'elemento parenchimale può ammettersi anche per taluni casi nostri e particolarmente per il 3° ed il 4°. Infatti anche qui enorme era il volume dell'organo, e certo in proporzione assai minore l'ipertrofia connettivale, donde la necessità di dedurre un aumento della parte parenchimale. Del tutto sovrapponibile ai casi ora illustrati appaiono poi dal punto di vista istologico quelli da Greppi descritti, evidentemente per evitare una precisa denominazione diagnostica (data appunto l'assenza del reperto ipertrofia dell'acino epatico) sotto il nome di « epatite ipertrofica infettiva con ittero e splenomegalia ». Che però la mancanza di questo carattere istologico possa da solo valere a staccare dal quadro del morbo di Hanot (dato che questo debba essere conservato) tali casi, a noi assolutamente non sembra.

Ancora perfetta è la coincidenza del quadro istologico dei casi nostri con quello che Lereboullet attribuisce alla sua angiocolite cronica e difatti come già abbiamo accennato concordemente oggi si ritiene che tale forma morbosa coincida col morbo di Hanot.

Ed anche del resto i reperti istologici di certi casi di cirrosi epatica da occlusione coledociana sembrano talvolta potersi identificare col morbo di Hanot (benchè da più parti si siano sforzati a stabilirne i caratteri differenziali) ed è interessante a questo riguardo l'osservazione di Fiessinger che se si riesce a mantenere lungamente in vita dopo legatura del coledoco animali da esperimento (conigli) il tipo di cirrosi che si stabilisce perde assai in purezza e diviene qualche volta qualche cosa di misto tra la forma biliare e la forma venosa.

Ed egualmente infine il quadro nostro si identifica con quello sotto diversa denominazione da vari autori descritto, il che può far supporre (e lo rivedremo) che alla varietà di nomenclatura corrisponda un'assai minor varietà patologica, se non anche vera unicità.

Per quanto riguarda la milza nel morbo di Hanot, Lereboullet marca sopratutto lo stato congestizio, ed eguale rilievo fa Satta che constata anche l'ipertrofia ed iperplasia dei funicoli. Gandy rileva una sclerosi della polpa che ritiene susseguente ad antiche emorragie ed analogo reperto ha Condorelli. Gauchkler trova una sclerosi ipertrofizzante del reticolo ed anche Condorelli ha un reperto notevolmente simile, Greppi infine segnala nei già ricordati casi suoi come fatto più caratteristico un gran numero di globuli rossi isolati ed a gruppi, frammischiati agli elementi propri del tessuto e che per così dire lo « insemenzano » in ogni distretto. Di regola, ma non sempre, mancano segni di iperemolisi. Inutile spender parole per far rilevare che le singole alterazioni dai diversi autori descritte tipicamente si trovano riprodotte, per la maggior parte, nei preparati nostri.

Infine per quanto riguarda le ghiandole linfatiche, le osservazioni assai più rare, ripetono in tutto esattamente le nostre (qualche fatto congestivo, aumento delle travate connettivali - Condorelli, Fabbris, ecc.).

In sintesi quindi, quadro istologico del tutto identico a quello del morbo di Hanot il più puro.

Per quanto riguarda il circolo portale in tutti i nostri malati una sola eccettuata (caso V): abbiamo visto però che con poche probabilità erano qui

in gioco altri fattori) esso parve, quanto è possibile giudicare, perfettamente integro. Non reticolo venoso, non emorroidi, non diarree nè ematemesi, non ascite, nè altri segni di circolo collaterale; nessuno infine dei tanto sensibili e costanti sintomi urinari.

Per quanto riguarda l'ittero non si può dubitare della sua natura « da stasi » cioè interpretarlo come un atto di riassorbimento della bile dai canalicoli al circolo sanguigno. Nessuno degli elementi in questo senso probativi fa difetto: l'ittero è completo e si ha cioè ritenzione globale di pigmenti sali e colesterina; la resistenza globulare è aumentata, la diazoreazione è diretta, si ha passaggio di sali e pigmenti nelle urine, la bilina intestinale è diminuita. Sul valore di quest'ultimo dato, non sufficientemente, ci sembra, considerato nella letteratura, vorremmo insistere un momento. Nessuno dei nostri malati aveva feci acoliche, in taluni anzi il colore di queste nemmeno autorizzava la supposizione di una deficenzia di pigmento. Il solo dosaggio clinico raffrontato al valore emoglobinico ed alla massa ematica (approssimativamente dedotto dal peso) ci rivela la realtà di tale deficienza. Questo dato da solo è sufficiente ad indirizzare verso la diagnosi: la discesa marcatamente sotto l'unità dell'indice emolitico in un soggetto cronicamente itterico depone per noi in modo tassativo per un ostacolato deflusso delle vie biliari. Tale ostacolo potrà risiedere (sarà il caso più frequente) nelle grandi vie biliari; potrà trovarsi, sarà più raro, nei capillari biliari e su su fino alla loro congiunzione al lobulo epatico, ma si tratterà sempre di un ostacolo al deflusso della bile. Questo per lo meno sarà, ed indubitatamente è nei casi nostri, il meccanismo primo. Se poi il fenomeno stasi faccia sentire la sua influenza fino nella cellula epatica stessa, inducendo in questa quell'anomalo stato funzionale che si rivela col passaggio diretto del pigmento nel sangue (parapedesi secondo Minkowski) o il riassorbimento si faccia dai capillari biliari ingorgati, è questione del tutto dottrinaria, e dal punto di vista nostro, secondaria. Basta a convincersene il fatto che il classico concetto della parapedesi, affermato sempre per ragioni teoriche, ma mai provato, mentre da taluni viene posto fermamente in dubbio, talchè ad esempio il Monti anche per certi itteri sicuramente dovuti a lesione primitiva della cellula epatica (tipo la spirochetosi ittero emorragica) riconduce al meccanismo della ritenzione; da altri viceversa il medesimo concetto viene talmente esteso e valorizzato che per essi tale deve considerarsi sempre la genesi dell'ittero anche nelle forme da occlusione meccanica nelle maggiori vie biliari (Ogata, Mc. Master e Rous). Che poi, a parte anche l'occlusione del coledoco nei casi nostri osservata, stasi biliare si debba avere in malati di questo genere, basta ampiamente a documentare il quadro istologico da molte parti descritto ed osservato tipicissimo in alcuni dei nostri malati. L'enorme neoproduzione di canalicoli biliari, di necessità incompleti nel loro decorso e qua e là interrotti, i fenomeni angiocolitici e peri-angiocolitici, spesso sicuramente presenti, l'aspetto dilatato, turgido, dei canalicoli stessi che talora giungono a formazione di gozzi, di cisti, non possono ad un tempo che essere effetto e secondariamente concause di fenomeni di stasi.

Abbiamo già detto come in questo senso vada per noi interpretato il permanere dell'ittero dopo l'intervento operatorio liberatore dell'ostruzione nel nostro terzo malato.

Per quanto riguarda l'ipertrofia epatica così cospicua in tutti i nostri malati è a domandarsi perchè questa si sia stabilita. Nei più comuni casi di ostruzione delle vie biliari (ad es. carcinoma della testa del pancreas) i fe-

nomeni ipertrofici sono modesti e più spesso si ha una atrofia, una diminuzione di volume dell'organo. Perchè viceversa nei casi nostri, è così in qualche altro non frequente della letteratura, si giunge viceversa all'ipertrofia? Una delle spiegazioni potrebbe trovarsi nel diverso tipo dell'ostruzione: nel cancro della testa del pancreas, a parte i fenomeni colemici, la morte interviene per la natura della malattia fondamentale in un tempo relativamente breve. D'altra parte la occlusione totale del coledoco di per sè difficilmente consente una sopravvivenza indefinita. Nei nostri malati, la incompletezza della occlusione e la natura benigna di essa consentirono sopravvivenze lunghissime (di 7-9 anni); è possibile (non affermabile tuttavia) che al fattore tempo sia per lo meno in gran parte devoluto il carattere ipertrofico di tali cirrosi. Diciamo, in parte che questa particolare cirrosi ha anche, e già l'abbiamo visto, caratteristiche istologiche sue proprie e tra le altre principalmente la poca tendenza alla retrazione del connettivo e la sua scarsità in fibre elastiche. Se ed in quale grado tali caratteristiche siano presenti anche nelle comuni cirrosi biliari noi non sappiamo. Comunque ad essa poca retraibilità del connettivo è da ascriversi la mancanza consueta dei segni di ipertensione portale, dalla letteratura segnalata nel morbo di Hanot e constatata anche nei casi nostri. Ma ad ogni modo di un altro elemento ancora va tenuto conto. Abbiamo già visto come Charcot e Gombault abbiano sperimentalmente con legatura del coledoco saputo riprodurre quadri istologici tali da completamente simulare, a giudizio dello stesso Hanot, il reperto spontaneo della malattia che da lui prende il nome. Però successivamente Dupré credette di poter distinguere due evenienze a seconda che l'operazione era stata condotta in modo settico od asettico. Solo nel primo caso si stabilirebbe il quadro da Charcot e Gombault descritto. Ne seguirebbe il concetto che allo stabilirsi delle lesioni caratteristiche sarebbe necessaria la concomitanza di due fattori e cioè della stasi e della infezione biliare. È nel concetto della infezione biliare che numerosi autori hanno insistito. I primi sostenitori questo concetto ha trovati fra gli autori francesi e particolarmente fu la scuola di Gilbert e per essa Lereboullet che portarono all'argomento notevoli contributi. E forme diverse di ittero epato-splenomegalico furono descritte da Umber, Bittorf, Eickoff, Stekton, Rolleston ecc. Altri autori viceversa (Hutemüller, Klieneberger, Naunyn ecc.) pensano anche alla possibilità delle infezioni discendenti per via ematogena. Ma comunque e senza volere entrare nella questione di quale delle due modalità di infenzione, altrettanto possibili, si manifesti più frequentemente, l'infezione delle vie biliari nella genesi dei processi cirrotici del fegato deve ritenersi fuori di discussione. Ed allora vediamo se tale fatto possa ammettersi per i nostri casi. È vero che costantemente negativi furono le ripetute emocolture tentate, ma Eickoff e Loewenhardt ci avvertono della singolare difficoltà con la quale in questi malati si hanno reperti culturali positivi. D'altra parte accanto a questo argomento ne abbiamo altri più diretti e probativi. Le figure di angiocolite e periangiocolite chiaramente dimostrabili dei nostri pazienti testimoniano con sicurezza quasi assoluta più che un fenomeno di semplice stasi l'intervento di un fattore infettivo. Va anche notato che il contenuto purulento ed i detriti che si osservano nel lume dei canalicoli non è detto abbiano avuto origine nel punto ove cadono sotto la nostra osservazione. Più che possibile va ritenuto come probabile che in parte almeno tale materiale sia stato lì convogliato dal flusso biliare e stia pertanto a testimoniare di una lesione indovata a monte del punto osservato, più in alto quindi e più addentro nell'intima compagine epatica.

Testimonianza sicura dell'infezione fanno anche gli accessi febbrili, che non pare siano suscettibili di altre interpretazioni che di *poussées* batterioemiche (infatti durante gli accessi febbrili qualche autore ebbe eccezionalmente reperti culturali positivi: Eickoff, Loewenhardt).

Tale infezione cronica delle vie biliari che di necessità si deve ammettere può d'altronde collaborare a spiegarci taluni lati non chiari della sintomatologia e particolarmente l'adeno-splenomegalia.

E vero che altre possibilità interpretative per questi fenomeni non mancano. Ad esempio, taluno tende ad interpretare l'ipertrofia splenica come l'unico segno di una ipertensione portale monosintomatica. Ma non v'ha chi non veda l'artificioso di tale ipotesi evidentemente poco attendibile. Maggior valore interpretativo indubbiamente hanno talune osservazioni sperimentali di Bonome (1923). In cani operati di legatura del coledoco questo Autore costantemente osservò ipertrofia della milza con notevole aumento delle cellule periteliali, aumento che avrebbe significato rigenerativo, rappresentando elementi che andrebbero a sostituire le cellule spleniche propriamente dette, degenerate o distrutte per l'azione tossica della bile circolante. Si hanno di regola emorragie del parenchima ed è frequente un certo grado di stasi dell'organo. Costante in questi animali appare l'ipertrofia delle ghiandole linfatiche e particolarmente di quelle mediastiniche, retrosternali, peribronchiali, periportali e peripancreatiche. L'aumento di volume è dovuto a dilatazione dei seni, a proliferazione degli endoteli e delle cellule reticolo endoteliali, nonchè ad un certo ristagno della circolazione linfatica. Seguono altre osservazioni istologiche di dettaglio a carico di questi organi e del midollo osseo, che a noi meno interessano.

Trascurando per ora l'interpretazione dei fatti che l'anatomo-patologo padovano avanza, resta assodato che, in itteri cronici occlusivi di lunga durata, tutto il sistema reticolo-istiocitario entra in risentimento ed in particolare ghiandole linfatiche e milza. Che queste osservazioni possano senz'altro avere applicazione nei casi nostri pare fuori dubbio, specie se si tiene presente che anche in qualche caso umano di ittero da occlusione lo stesso Bonome trovò costantemente ipertrofia specie delle ghiandole retrosternali ed addominali e particolarmente di quelle disposte intorno all'ilo epatico. Il quadro istologico particolarmente a carico della milza diversificava alquanto nei casi umani da quelli sperimentali a seconda, come osserva Bonome, della malattia fondamentale e della maggiore o minore durata ed intensità dell'ittero. Bisogna rilevare tuttavia che in nessuna delle osservazioni del Bonome figurano splenomegalie di così cospicua evidenza come nei casi nostri, ed in genere anche il reperto della adenomegalia è meno marcato. Ma anche va subito rilevato che negli animali su cui sperimentò il Bonome l'ittero di più lunga durata raggiunse i 74 giorni e che i casi umani da lui osservati, se pure più lunghi, non superarono mai alcuni mesi. Non ci sembra fuor di luogo supporre che i decorsi estremamente lunghi presentati dai malati nostri (fino a 7-9 anni) e la non completezza della occlusione coledociana, abbiano portato ad un quadro più cospicuo. Ma tutto evidentemente non può essere qui; a completare l'interpretazione del quadro morboso necessita l'intervento di altri elementi. Tutto viceversa può apparire chiaro, e così gli accessi febbrili ricorrenti e così la spleno-adeno-megalia, se ritorniamo al concetto di una infezione cronica delle vie biliari. Basta pensare ad una tipica infezione cronica, l'endocardite lenta da viridans, per vedere come quest'ipotesi sia tutt'altro che inverosimile. Ed il ravvicinamento tra

endocardite lenta e questa infezione biliare, ravvicinamento che dobbiamo a Greppi, non è avventato come potrebbe parere se si tiene conto che i già ricordati Sickoff e Loewenhardt isolarono da casi di epato-spleno-megalie con ittero cronico per l'appunto lo streptococcus viridans, e sulla frequenza di questo germe quale agente di infezioni biliari insistono particolarmente gli autori americani ed in ispecie la scuola del Rosenow. Frequenza, non certo però specificità di germi.

In casi analoghi Klindeger, Basile, ecc. trovano in causa il bacillo di Eberth, Hutemüller staffilo e streptococchi, Tretze e Winkler isolano da un frammento di fegato asportato per biopsia il coli e così via. Considerazione questa della molteplicità dei germi che potrebbe suggerire l'idea che nel determinismo del tipo della cirrosi epatica non indifferente potrebbe essere l'agente patogeno nel singolo caso presente.

Comunque ghiandole linfatiche e milza, probabilmente l'intero sistema reticolo-istiocitario, si risentono solo secondariamente alla lesione epatica. È questa una constatazione importante perchè mentre siamo così di frequente abituati a considerare le alterazioni spleniche precorritrici non solo, ma spesso anche apportatrici di lesioni epatiche, la possibilità opposta, e cioè il risentimento splenico di fronte ad una lesione del fegato, viene quasi sempre trascurata, mentre la sua reale possibilità non appare discutibile.

In nessuno dei nostri casi potemmo rilevare segni di iperemolisi nè clinicamente nè istologicamente (ove non si voglia dare un significato, per noi manifestamente eccessivo, al già ricordato reperto di emazie liberamente diffuse nel parenchima splenico), che per taluni avrebbero appunto il valore di segno di iperemolisi. Ricordiamo fra l'altro che negativa fu costantemente la ricerca del ferro eseguita con la resezione del bleu di Tumbull. Insistiamo su questo punto perchè in contrapposto all'ipotesi da noi ora avanzata di una splenomegalia secondaria alla lesione epatica, da taluno si è supposto anche per casi assai simili ai nostri, il contrario. Ed anche per malati nei quali l'infezione delle vie biliari era indiscutibile, si è supposta una doppia genesi dell'ittero, da ritenzione e da iperemolisi e come emolitica è stata interpretata la milza. Fu l'Eppinger il primo ad avanzare quest'ipotesi, sulla base della quale ha descritto una sindrome che va sotto il suo nome e sulla reale esistenza della quale come entità autonoma le opinioni non concordano, ed in realtà assai sfumati sono i caratteri che dovrebbero differenziare queste dalle altre infezioni croniche delle vie biliari. Anche nello stesso morbo di Hanot fu sottoposta una componente emolitica e sostenuta la genesi splenica della forma (Boix, Boinet, Chauffard, ecc.). Ma senza escludere la possibilità, che *secondariamente* la milza ipertrofizzata si faccia in qualche caso sede di fenomeni di esagerata emolisi (vedi a questo proposito le interessanti ricerche di Peserico) va rilevato che i casi splenectomizzati (Eppinger, Bleichrüder, King. Falta, ecc.) non dimostrarono che transitorio o nullo miglioramento. Anche l'esame del sangue del resto nei casi nostri non dimostra particolari note che possano documentare l'iperemolisi e nemmeno alterazioni midollari che potevano forse venir supposte sulla scorta delle già ricordate ricerche sperimentali di Bonome. A carico della serie rossa tutto si riduce ad una modesta oligocitemia ed oligocromoemia a tipo di anemia semplice che non necessitano di particolari commenti, nè invitano a supporre speciali meccanismi genetici. Per quanto riguarda la serie bianca in qualche caso lieve leucopenia, in altri altrettanto lieve leucocitosi; in complesso variazioni così modeste da poter rientrare nella norma. Mai nulla di rilevante fu constatato a

carico della formula. Dato questo che può trovarsi in leggero contrasto con quanto nella letteratura è classicamente affermato (vedi ad es. Furno) ed anche con la constatazione di Micheli che di regola la leucopenia è tanto più spiccata quanto maggiore è il tumor di milza. Del resto osservazioni in contrapposto con queste nozioni classiche ed in accordo con le nostre non mancano nella letteratura.

Un ultimo punto merita di essere preso in considerazione. Nella malattia di Hanot di cui abbiamo già visti e vedremo ancora i punti di contatto con la affezione dai nostri ammalati presentati, si parla classicamente di iperepatismo. Abbiamo già discusso e riteniamo dimostrato l'infondatezza di parecchi degli argomenti su cui tale affermazione si basa. Ma l'affermazione stessa torna di frequente ad affacciarsi sulla scorta di reperti istologici. Il Satta ad esempio pone fra le caratteristiche fondamentali della malattia di Hanot uno stato di ipertrofia ed iperplasia dell'elemento parenchimale del fegato. Queste alterazioni sono ammesse in base al reperto (non costante nei diversi casi, ma talora, sembra, sicuramente presente e riconfermato di recente anche da Condorelli) di ipertrofia dei singoli acini epatici e di rare cellule binucleate, ma sopratutto in base alla considerazione che responsabile della grande ipertrofia dell'organo non potendo ritenersi nè fenomeni di stasi nè l'aumento del connettivo, talora non corrispondentemente iperplastico, deve di necessità considerarsi l'elemento nobile parenchimale. Ora che una certa ipertrofia ed iperplasia della cellula epatica, nel senso puramente morfologico, possa osservarsi pare fuor di dubbio. Anche in due su tre casi nostri l'ipertrofia del connettivo non era certo sufficiente a spiegare l'aumento di volume dell'organo. Ma lo studio dei casi più avanzati (ad es. il nostro caso secondo, ed altri della letteratura come quello del Vanzetti) chiaramente dimostrano che col progredire delle lesioni il tessuto connettivale prende tale sviluppo da abolire totalmente anche in senso puramente morfologica l'iperepatia ed anzi da sostituirvi un quadro di scarsità cellulare. Ma anche riconoscendo che assai spesso (non sempre tuttavia; reperti contrari non mancano) non si notano o sono scarsi gli aspetti istologici della degenerazione cellulare, anche con questa ammissione, siamo ancora assai lontani dall'ammettere che a tale iperepatia istologica corrisponda una iperepatia funzionale. Nessun documento vero e proprio di iperepatia potè mai essere portato, e questa sindrome non ha, si può dire, rappresentanti nel campo della patologia. D'altra parte questi malati non di rado presentano qualche segno più o meno evidente di deficienza epatica, ed il decorso clinico ci insegna che quelli fra loro la cui vita non sarà troncata da affezioni intercorrenti, fatalmente finiscono per insufficienza epatica. Anche nel nostro caso quarto la morte intervenne con modalità tali da far ritenere assai probabile l'intervento di un fattore di deficiente attività del fegato. È evidente che questo esito nettamente si contrappone all'ipotesi dell'iperepatismo.

Se vogliamo ora riprendere in osservazione sintetica il quadro morboso che abbiamo analizzato, vediamo subito che non abbiamo fatto altro che descrivere identico fin nei più minuti particolari il più ortodosso e tipico quadro del morbo di Hanot quale risulta dalla più recente letteratura. Tra le sindromi occlusive che più si avvicinano alla malattia di Hanot e quest'ultima si sono voluti trovare diversi caratteri differenziali. Dal punto di vista istologico si contrappone la cirrosi biliare dei grossi canali, il risentimento precoce della cellula epatica, l'atrofia dell'organo delle forme occlusive, alla cirrosi biliare dei canalicoli con lunga integrità della cellula ed

ipertrofia del fegato nella forma di Hanot. Diversi aspetti istologici darebbero ragione della rapida evoluzione dell'un caso e della lunga sopravvivenza nell'altro (Lafitte e Carié). Abbiamo già visto come sulla scorta dei casi nostri si possa tassativamente affermare che nè le premesse nè la conclusione sono da ritenersi esatte.

Altri caratteri differenziali riportiamo da un recente capitolo del Gamna. La cirrosi da ostruzione rispetto all'Hanot sarebbe caratterizzata da un decorso continuativo e più rapido, senza le lunghe soste proprie all'Hanot, per la maggiore intensità dell'ittero, e per i segni della colecistite ed angiocolite rilevabili col sondaggio duodenale (bile mista a muco, leucociti, batteri, epiteli, sabbia biliare, cristalli di colesterina) per i frequenti segni di lesa funzione epatica nel ricambio azotato (deficiente ureo-genesi) in quello degli idrati di carbonio (curva glicemica ritardata, prova della galattosuria positiva) e della colesterina (ipercolesterinemia, ipocolesterinocolia) fatti tutti che non si verificherebbero nel morbo di Hanot. Nel sangue per lo più leucopenia con linfocitosi relativa, in certi casi moderata leucocitosi neutrofila. È facile vedere che nessuno di questi caratteri può avvalere a differenziare le due sindromi. È difficile osservare un decorso più cronico e lungo che nei casi nostri. È difficile avere decorso più discontinuo di quelli presentati dai nostri malati 2 e 4 che ebbero remissioni sub-totali di molti mesi ed anche di un anno e più. L'ittero nei nostri 5 malati ha presentato tutte le possibili sfumature di intensità, dalle più tenui alle più intense e di ciò si può facilmente trovare ragione nella incompletezza della ostruzione coledociana. Il sondaggio duodenale poi in tutti i casi praticato mai fece constatare fenomeni evidenti di colecistite ed angiocolite benchè questi sicuramente esistessero. Ricorderemo anzi per inciso che anche all'infuori dei casi ora discussi noi questi segni di lesione delle vie biliari abbiamo trovato molto più raramente di quanto abitualmente si affermi, in maniera anzi del tutto eccezionale ed al valore diagnostico in questo senso del sondaggio duodenale non sapremmo attribuire tutto il significato che da taluni si vuole.

Quanto poi al reperto di germi nella bile non va dimenticato che reperti analoghi possano ben aversi non solo nella forma di Hanot tipica (nella quale furono ripetutamente descritti) ma anche in affezioni generali di varia natura (Naunyn, Umber, Wissokowitsch, Hüntemüller, ecc.). Ed anche non è impossibile che la bile veicoli detriti, cellule, ecc. anche all'infuori di lesioni proprie dei dotti, come già fu rilevato più sopra. Per quanto riguarda la prova funzionale del fegato, in tutti i nostri pazienti l'ureogenesi si compiva normalmente, e nell'unico caso in cui studiammo il ricambio idrocarbonato, questo non mostrò che ben modeste alterazioni. Per converso, se all'inizio del morbo di Hanot si può ammettere integrità funzionale della cellula epatica, questa e le conseguenti prove funzionali mi pare assai difficile possano mantenersi normali fino alla fine dato che questa fine sappiamo essere l'insufficienza epatica grave. In quanto alla colesterina è vero che Chauffard affermò assenza di ipercolesterinemia nel morbo di Hanot, ma è anche vero che quello di Chauffard non può ritenersi che un reperto isolato eccezionale (a cui del resto fa riscontro il nostro caso quarto) se d'abitudine la letteratura classicamente descrive presenza di xantelasmi. Infine il reperto ematologico tanto nei casi nostri come in quelli tipici di morbo di Hanot od in quelli di sicura occlusione non ha nulla di veramente caratteristico.

Si vede dunque che vi è assai più delle vaghe rassomiglianze che ammettono Lafitte e Carié mentre non si riesce a trovare traccia delle differenze profonde cui questi autori affermano. Essi considerano la malattia di Hanot una lesione primitiva della cellula epatica, la cirrosi per ostruzione od infezione una malattia primitiva del sistema biliare; ma questa è una differenziazione del tutto teorica basata su ammissioni arbitrarie e per nulla provate e che non autorizzano in alcun modo la conclusione che si tratti in definitiva di malattie nemmeno confrontabili.

Noi siamo di tutt'altra opinione e non siamo lungi al contrario dal pensare che possa trattarsi di due malattie forse identificabili, certo assai difficilmente separabili e non riteniamo affatto che in qualche caso di transizione tra l'una e l'altra forma descritti, abbiano perduto, come dicono Lafitte e Carié, ogni interesse. Quest'interesse pare a noi sempre notevolissimo e particolarmente a stabilire un più intimo ravvicinamento tra le due forme è intesa questa nota.

Dal complesso di quanto siamo venuti esponendo ci sembra si possa concludere che non errata si doveva ritenere l'enunciazione prima già fatta a titolo provvisorio e cioè che talora la diagnosi differenziale tra l'una e l'altra forma è del tutto impossibile e che un solo criterio distintivo realmente valido vi può essere (criterio però anatomico e non clinico) ed è rappresentato rispettivamente dalla occlusione o dalla pervietà delle vie biliari.

Neanche questo criterio del resto è assoluto. Il nostro caso terzo iniziò sicuramente come una forma occlusiva, ma rimossa l'occlusione la sindrome rimase inalterata. In altre parole cioè, quella malattia che si era iniziata come una banale occlusione delle vie biliari era finita per divenire una sindrome del tutto ed assolutamente indifferenziabile dalla più classica malattia di Hanot.

Ed allora cosa infine deve intendersi sotto il nome di « morbo di Hanot »? Morbo di Hanot abbiamo voluto continuare a designarlo unicamente per evitare confusione di nomenclatura in questo campo già tanto confuso e per distinguerlo dall'antica « sindrome di Hanot » ibrida amalgama di forme diverse, che non ha oggi più ragione di esistere. Ma malgrado il conservato nome di « morbo » questa forma non ha per nulla la dignità di malattia autonoma. Sotto questa denominazione si deve per noi intendere una affezione eminentemente cronica del sistema biliare e su su fin lì l'intima compagine dell'obulo fino al capillare sanguigno se necessario. Si è molto discusso sui germi sufficienti a dare questo genere di lesioni e li abbiamo già accennati; bisogna riconoscere che senza poter negare che l'un germe e l'altro siano capaci di imprimere l'impronta propria al quadro clinico ed anatomo istologico, un germe specifico alla forma non esiste e che i più diversi agenti sono capaci di portare a risultati praticamente indifferenziabili; ricorderemo fra i più frequenti lo streptococcus viridans, il tifo ed i paratifi, il coli, stafilo e streptococchi diversi. Egualmente molto si è discusso sulla via dell'infezione e sulla sede di infezioni. Via ascendente biliare per certuni (ricorderemo fra i classici Renot, Gilbert, Lereboullet, ecc.) via ematica per altri (Abrami e Lemierre, Brulé, Forster e Kayser, Dörr, ecc.) infezione delle vie biliari (angiocolite e periangiocolite) per i primi, infezione della cellula epatica per i secondi. A noi pare che questa discussione debba in parte considerarsi come superata e non valga la pena di addentrarvisi eccessivamente. Ci sembra che l'una come l'altra via d'infezione siano da considerarsi come sicuramente possibili, inutile e

del tutto al di sopra delle nostre conoscenze e delle attuali capacità discriminative l'accertare quale sia l'evenienza più frequente. Egualmente un'infezione delle vie biliari può perfettamente risalire fino a compromettere l'attività della cellula, può da questa un'infezione discendere e propagarsi ai canalicoli. I casi puri sono certo assai più rari dei casi misti ed in questi del tutto arbitrario sarà l'attribuire la lesione iniziale all'uno piuttosto che all'altro elemento. Comunque identici sono o possono essere i risultati di tali diverse evenienze; anche la cirrosi che ne deriva (l'abbiamo visto nei casi nostri) assolutamente indifferenziabile e del resto il classico schematismo delle cirrosi molto sarebbe da rivedere e da rimaneggiare. Fiessinger l'abbiamo ricordato, vide cirrosi da occlusione sperimentale durate lungo tempo assumere un aspetto assai simile a quello delle forme di Laënnec, e quasi tutti gli autori recenti, (Eppinger, Lephene, Fiessinger, Wolf, Brugsch, Brault e Legry ecc.) concordano nel negare nonchè l'importanza, l'esistenza stessa di quella particolare topografia che il connettivo neo-formato classicamente assumerebbe nei due tipi fondamentali di cirrosi, l'atrofico e l'ipertrofico.

Così semplificate le cose sotto il nome di morbo di Hanot va per noi intesa una forma morbosa che corrisponde alle caratteristiche cliniche già ricordate e a base della quale sta un'infezione lenta, cronica, del sistema epato-biliare.

Ed allora quale rapporto fra i casi nostri ed il morbo di Hanot? Noi non siamo alieni dal considerarli come un tutto unico. Se, in ciò concordano oggi tutti gli autori, e casi ne furono descritti anche in Italia e recentemente (Condorelli, Luisada) se possono considerarsi come morbo di Hanot quei casi di infezione luetica che portano ad una sintomatologia epato-spleno-megalica con itterizia cronica, altrettanto ci sembra possano rientrare in questa categoria i casi ad indentico decorso clinico ed aspetto istologico sostenuti da una occlusione del coledoco.

Quale è in realtà il meccanismo d'azione della occlusione delle vie biliari? Tutto ci fa ritenere che la occlusione valga solamente a facilitare attraverso la stasi biliare e cronica l'infezione ascendente; è a questa in ultima analisi che sarà devoluto il compito di sostenere la sindrome clinica. È ben possibile che i casi di morbo di Hanot di origine luetica si stabiliscano, spesso se non sempre, con un meccanismo analogo: occlusione dei dotti biliari in un primo tempo per gomme, cicatrici od altro, infezioni ascendenti in un secondo tempo. Questo spiegherebbe anche il perchè la terapia antiluetica resti di regola inefficace in questi casi; da questo punto di vista il caso recente di Luisada (morbo di Hanot di origine luetica in cui la cura potè guarire la sifilide, non la forma epatica) potrebbe essere assai simile al terzo dei casi nostri nel quale la cura chirurgica potè rimuovere l'ostacolo meccanico al flusso biliare non guarire l'infezione epatica. Del resto la logica porta ad ammettere che nei molti malati di morbo di Hanot e forse similari che la letteratura registra, numero non indifferente fossero ad ascrivere ad occlusioni passate sconosciute; altrimenti veramente troppo singolare si farebbe il reperto nostro che su cinque casi di forme cliniche di Hanot da noi osservate tutte e cinque alla indagine operatoria o necroscopica fossero risultate di natura occlusiva. Vi è un fatto di pensare che la famigliarità epatica da alcuni autori sostenuta della forma di Hanot (e che è riscontrabile anche nel nostro quinto caso) possa talora tradursi nella predisposizione famigliare e costituzionale, sicuramente esistente, alla calcolosi.

Dal punto di vista della nosografia casi come i nostri non sono nuovi nella letteratura, ma furono in vario modo e sotto diverse denominazioni descritti. La prima descrizione di forme similari o per lo meno di angiocoliti ascendenti croniche, si deve alla scuola di Gilbert e la sindrome fu largamente trattata da Lereboullet; questo autore tendeva all'inizio a farne una forma autonoma distinta dal morbo di Hanot, ma poi un po' alla volta, per concorde parere della maggioranza degli autori (fra i moderni ricordiamo Satta e Condorelli) finì a confluire e ad identificarsi con la malattia di Hanot. Di casi di calcolosi occlusiva che simulavano assai da vicino il morbo di Hanot se ne trova qua e là più d'uno nella letteratura (Vanzetti, Mayo, Rosenstein, Fübringer, Mangelsdorf). Di questi taluni furono, per noi erroneamente, interpretati come veri morbi di Hanot complicati da calcolosi, relegando così questi in secondo piano e non attribuendogli alcun significato particolare. Altri furono descritti esattamente, ma soltanto come curiosità cliniche e come tali rimasero dispersi nella letteratura. Un tentativo di dare a queste evenienze un certo rilievo lo dobbiamo a Naunyn, Bittorf, Umber. Ma non sappiamo pr quale ragione non ebbe fortuna; il solo trattato di patologia che dedichi *ex professo* qualche riga a questa evenienza è quello del Ceconi nel Capitolo di Gamna. Altrove non solo non ne è fatto cenno, ma la possibilità di un quadro clinico simulante l'Hanot per dato fatto di una occlusione biliare è implicitamente negato nei paragrafi riguardanti la diagnosi differenziale. In ciò particolarmente, nel tentativo di far meglio conoscere il significato ed apprezzare il valore di questa possibilità clinica, sta la giustificazione della presente nota.

Ancora qualche riga ci sia concessa per brevemente studiare il problema terapeutico di fronte ai malati di questo genere. È evidente che logicamente almeno l'unica terapia possibile non può che essere chirurgica: rimozione dell'ostacolo e se questa non possibile derivazione del corso della bile (colecisti-gastro o duodeno-stomia, coledoco-stomia, ecc. provvisoriamente in caso di necessità fistola biliare esterna). A questa peraltro che sarebbe la condotta logica si oppongono nettamente i risultati degli interventi da noi consigliati. Su cinque malati che si sottoposero all'atto operativo tre morirono, in uno l'intervento non fu potuto condurre a termine, nell'ultimo fu inefficace. Una così alta mortalità deve di necessità lasciare estremamente perplessi, tanto più che se è vero che se si tratta di malati irrimediabilmente condannati, è anche non meno vero che la loro sopravvivenza non può facilmente venir calcolata e può essere relativamente lunga. Quanto le ragioni di tale straordinaria fragilità di fronte ad interventi operatorii e sempre eseguiti in esclusiva anestesia locale una causa certamente va ricercata nella latente insufficienza epatica. Ma anche va tenuto presente che in due casi su tre la morte avvenne per emorragia infrenabile, e che anche nel caso in cui il decesso si verificò assai rapidamente, probabilmente per insufficienza epatica acuta, fatti emorragici non erano mancati come non mancarono nei due malati che sopravvissero. Che questa diatesi emorragica sia in dipendenza dell'ittero e dello stato di insufficienza epatica appare evidente, singolare viceversa è osservare che le comuni ricerche che sogliono segnalare la facilità alle emorragie furono nei casi nostri costantemente negativi; normale il numero delle piastrine, negativo il segno del laccio, normale il tipo di emorragia, solo si dimostrò in qualche caso un po' deficiente la retrazione del coagulo e leggermente allungato il tempo di coagulazione. Si-

stematicamente i nostri pazienti furono preparati all'intervento con trattamenti di calcio, di gelatina, di coagulo, ecc. Intervenuti i fatti emorragici si tentò di ovviarvi col solito bagaglio terapeutico, con ripetute trasfusioni sanguigne, con iniezioni sottocutanee di sangue, che teoricamente e così spesso, in altri casi, anche in questioni utili, con l'apporto degli elementi deficienti, fermento e fibrinogeno, avrebbero dovuto rappresentare l'intervento più attivo. Non abbiamo tuttavia avuta l'impressione di efficacia alcuna dai diversi tentativi espletati.

Per quanto riguarda la terapia medica tentativi di vaccinazione col germe eventualmente isolato responsabile della sindrome, meritano logicamente di essere tentati, ma non lo poterono nel caso nostro per la negatività delle emoculture. Le comuni terapie antinfettive, generali, colagoghe, ecc. benchè largamente praticate anche nei nostri malati non danno nessun affidamento di poter modificare l'andamento irrimediabilmente infausto di queste forme morbose.

RIASSUNTO.

Sono descritti cinque casi tre dei quali corredati di reperti istologici e tutti controllati attraverso ispezione chirurgica o necroscopica, in cui al seguito di una occlusione sub-totale delle vie biliari, si era istituita una sindrome clinica di lunghissima durata (fino a 7 e 9 anni) caratterizzata da ittero con tutti i caratteri dell'ittero meccanico, da grandissima ipertrofia epatica con cirrotizzazione più o meno marcata (enorme in qualche caso), grande splenomegalia, turgore di quasi tutte le stazioni linfatiche e specie quelle addominali e periodi febbrili accessionali alternantisi con periodi di relativa buona tolleranza.

Sono accuratamente studiate le ragioni capaci di condurre, partendo da una occlusione parziale delle vie biliari ad un simile quadro morboso, e viene passato in completa rassegna questo capitolo di patologia studiandosi da ogni punto di vista le analogie del quadro clinico presenziato con altri consegnati nella letteratura.

Viene così ampiamente discusso il concetto di « iperepatismo » che dovrebbe costituire il substrato fisiopatologico di numerose forme morbose tra cui talune assai prossime, sintomatologicamente almeno, a quelle discusse.

Attraverso l'attenta disamina dei diversi elementi, supposti a base di tale sindrome, l'A. giunge alla conclusione che la maggior parte di essi non presenta reale consistenza; ammessi come furono in tempi relativamente remoti in base alle scarse e spesso errate conocenze di allora, si trascinarono poi sino ad oggi senza critica nè revisione. Revisione viceversa che oggi s'impone e fa dubitare fortemente della reale esistenza di uno stato di iperepatismo.

Particolarmente viene poi analizzato il così detto « Morbo di Hanot » di cui si discute lungamente l'esistenza o meno, e si tenta di stabilirne i confini, la natura e il meccanismo genetico. Per l'autore sotto il nome di Morbo di Hanot che si conserva solamente per evitare confusioni di nomenclatura si deve intendere una infezione lenta, cronica delle vie biliari e della cellula epatica ad un tempo, termini per nulla antitetici e forse erroneamente contrapposti, di scarsa importanza considerandosi la dibattuta questione se si tratti di infezione ascendente o discendente, dovendosi viceversa ritenere

l'una e l'altra modalità patogenetica come possibili e capaci di portare ad identici risultati.

Probabilmente non esiste un agente specifico a detto quadro sintomatologico, ma bensì possono essere efficienti a suscitarlo tutta una serie di agenti patogeni diversi, non potendosi tuttavia escludere che la diversità del germe possa in casi determinati contribuire ad imprimere fisionomia propria al quadro morboso.

Così intese le cose anche i casi ora descritti possono classificarsi sotto l'etichetta comune di « morbo di Hanot » del quale del resto hanno identici la sintomatologia, il decorso, il quadro anatomico ed istologico, dovendosi ritenere che il *primum movens* morboso fu l'occlusione delle vie biliari che permise e rese facile l'attecchimento di una cronica infezione epatica, in tali casi con ogni verosimiglianza ascendente.

Nel quadro morboso in tal modo delineato anche la splenomegalia rientra facilmente e può ritenersi infatti che la milza si sia ipertrofizzata in parte per stasi ma in parte assai più notevole per reazione alla cronica infezione esistente. Attraverso identico meccanismo evidentemente va inteso l'aumento di volume delle ghiandole e, particolarmente, di quelle regionali; in questo senso la milza può essere considerata come la più grossa delle ghiandole satelliti; infezione epatica in tali casi con ogni verosimiglianza ascendente.

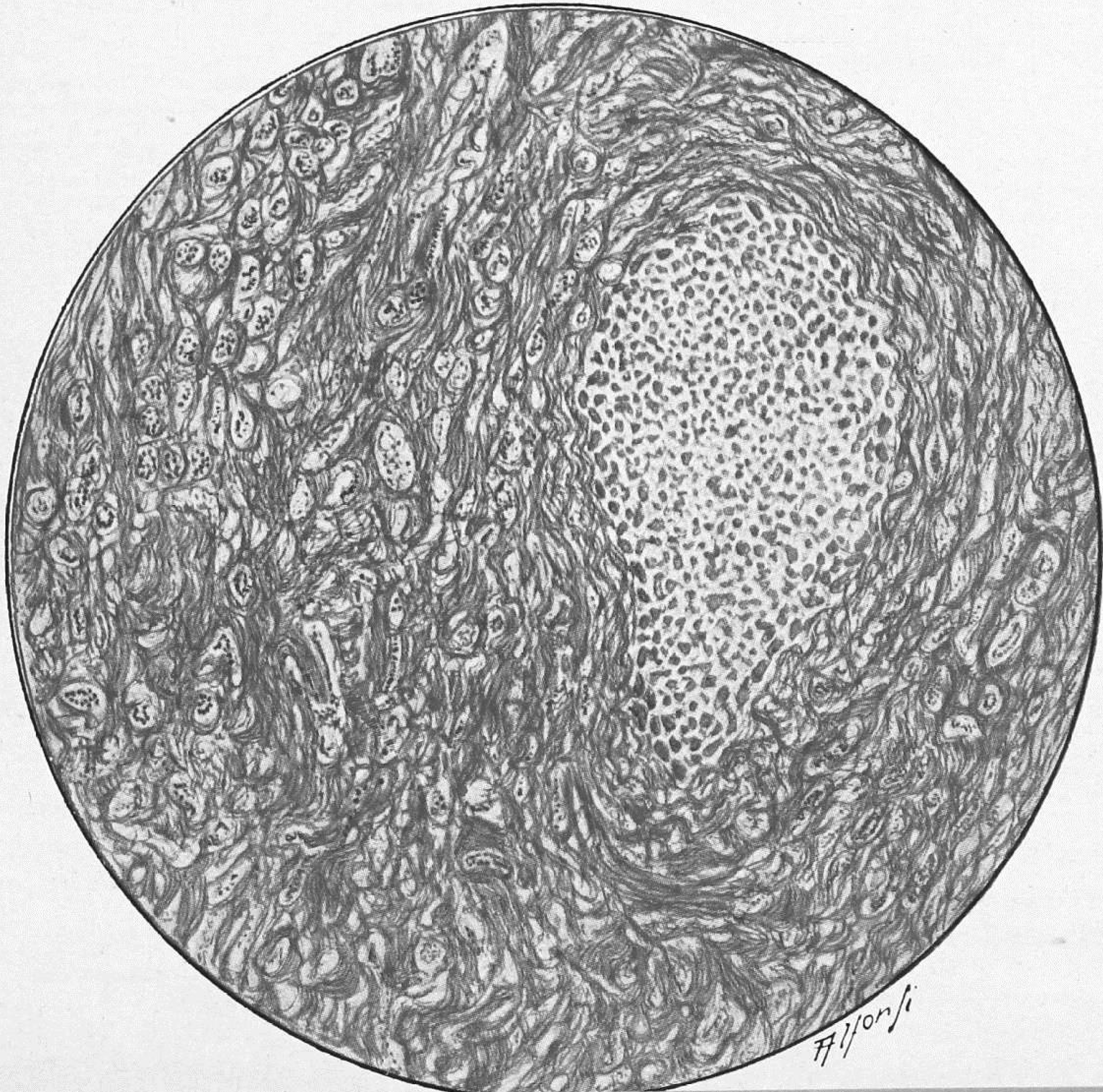
Quanto al meccanismo occlusivo, questo può essere il più diverso; nella maggior parte dei casi studiati, causa efficiente fu una calcolosi biliare, forma questa diversamente distribuita geograficamente e singolarmente diffusa nel Veneto. La notevole frequenza di tale malattia, permise all'A. di studiarne un'ampia casistica, richiamando tra l'altro particolarmente l'attenzione sulla non eccezionale eliminazione del tutto ed assolutamente indolore di calcoli biliari anche di grosso volume, eliminazioni talora accompagnate da violenti accessi febbrili e stato generale più o meno grave e che devono considerarsi come vere « coliche biliari anestetiche ».

Un altro dei casi studiati viceversa portò all'occlusione delle vie biliari una grave e recidivante peritonite specifica. Ma tanto questa modalità occlusiva come l'assai più frequente calcolosi, non rappresentano che due esempi potendo verosimilmente portare ad analogo risultato molte altre evenienze morbose.

Vengono ancora accuratamente studiati diversi elementi diagnostici differenziali e particolarmente viene valorizzato nel suo significato diagnostico, l'esatto dosaggio della bilina quotidianamente escreta e la determinazione dell'indice emolitico.

Infine l'A. passa in rassegna i diversi tentativi terapeutici che possono essere espletati di fronte a casi di questo genere e che, dimostrandosi tutti assolutamente inani, dovrebbero finire logicamente ad indirizzare verso l'intervento operatorio come il solo teoricamente capace di una radicale guarigione. A ciò per altro l'A. oppone, in base ai propri risultati, l'altissima pericolosità dell'intervento operatorio, spesso reso indaginosissimo da gravi fatti aderenziali. Tale pericolosità è da ascrivere vuoi alla scarsa resistenza organica vuoi, più particolarmente, alla spiccata tendenza alle emorragie che pur in assenza di emogenia o di emofilia, tali malati presentano, verosimilmente sulla base di una latente insufficienza epatica. Inoltre, anche nei casi

Fig. 1.



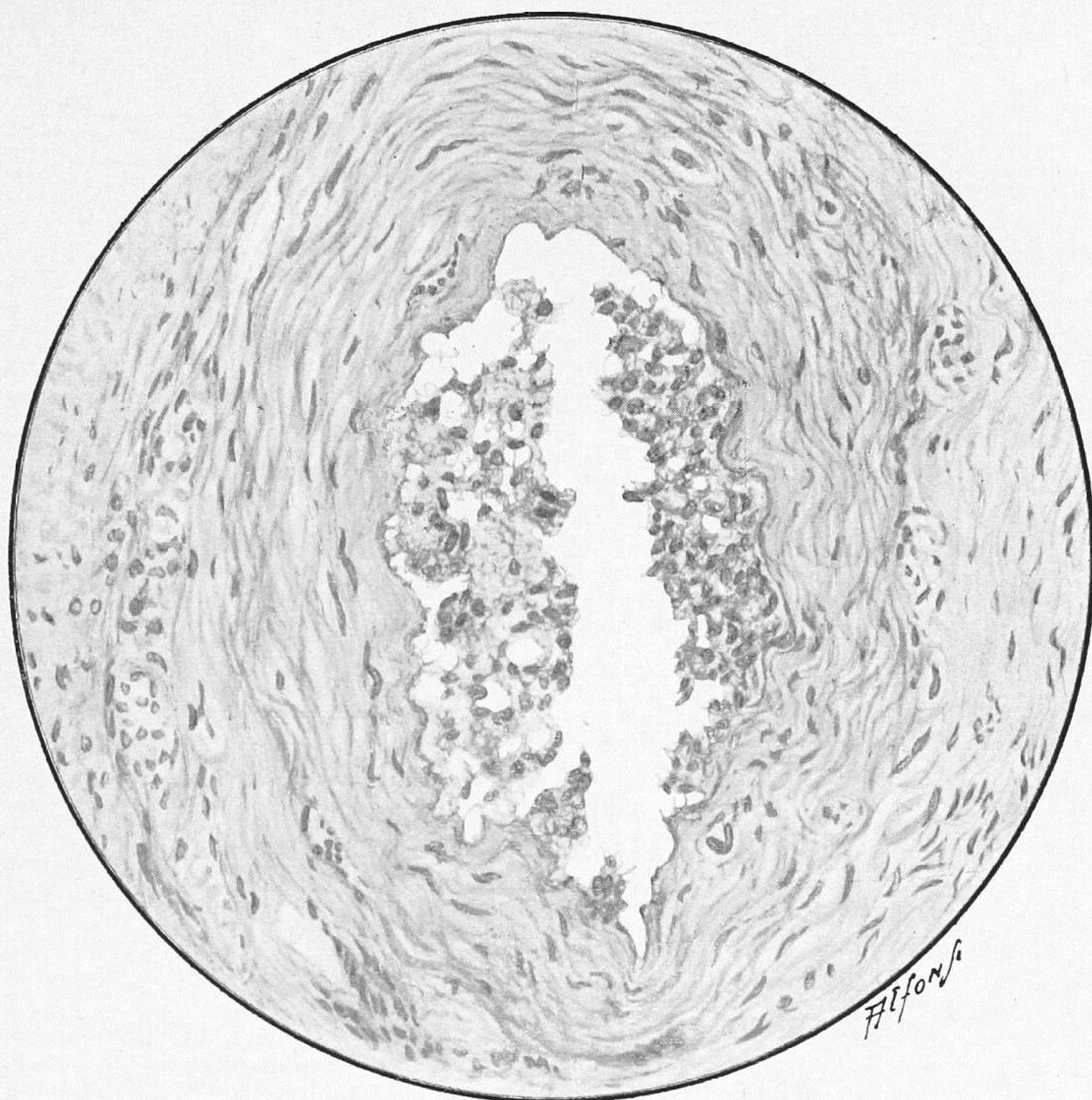


Fig. 3.

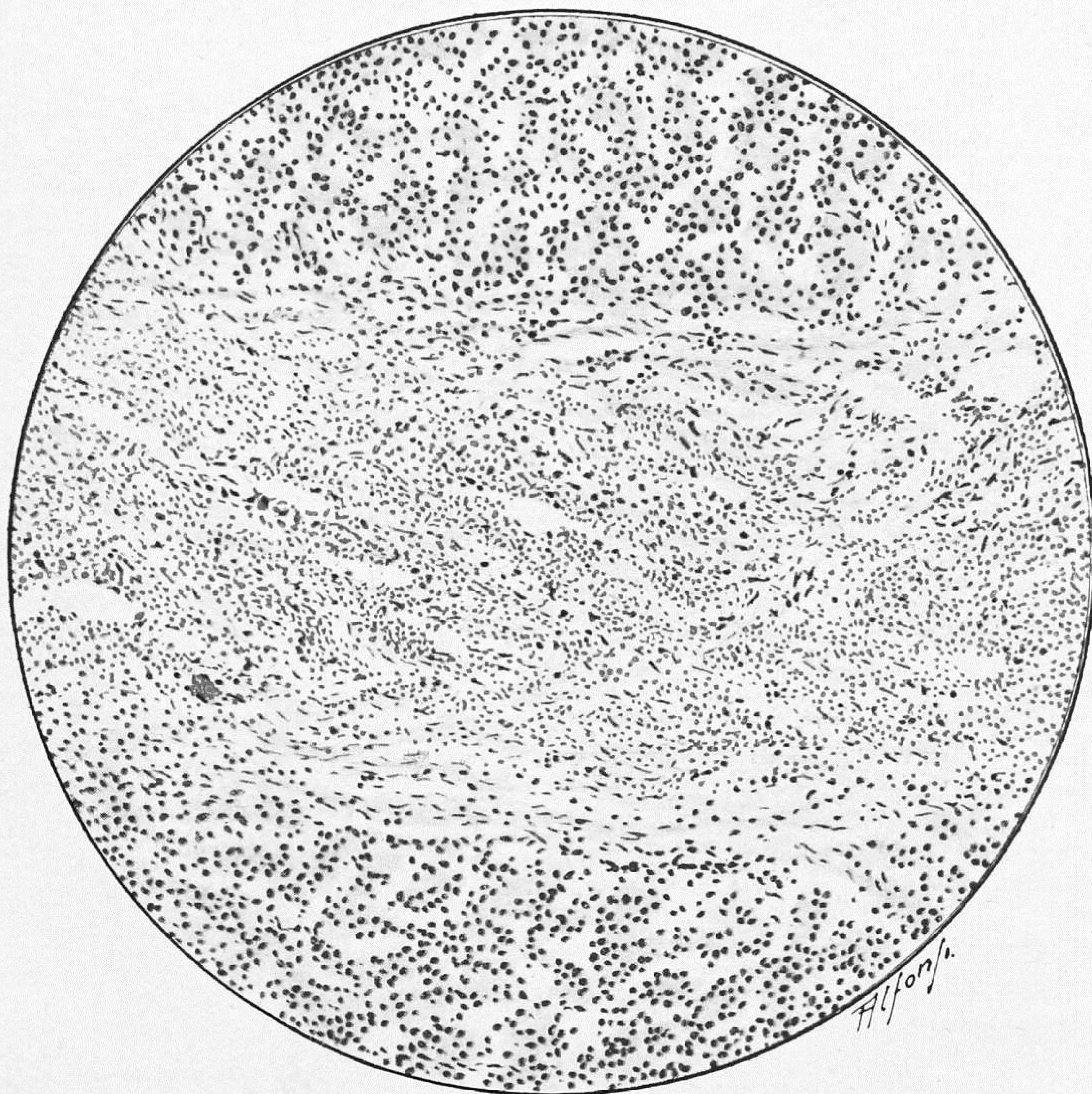


Fig. 4.

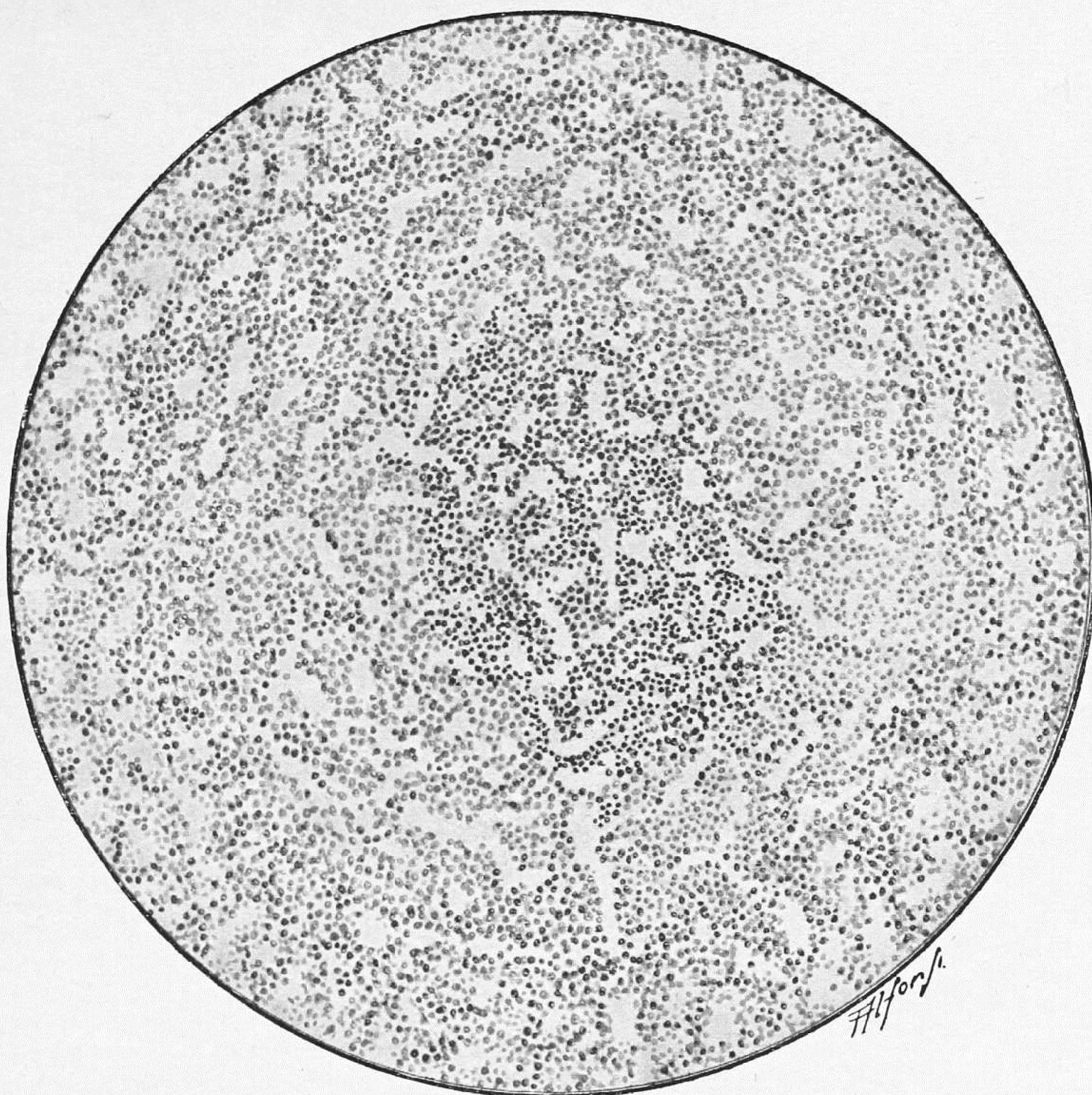
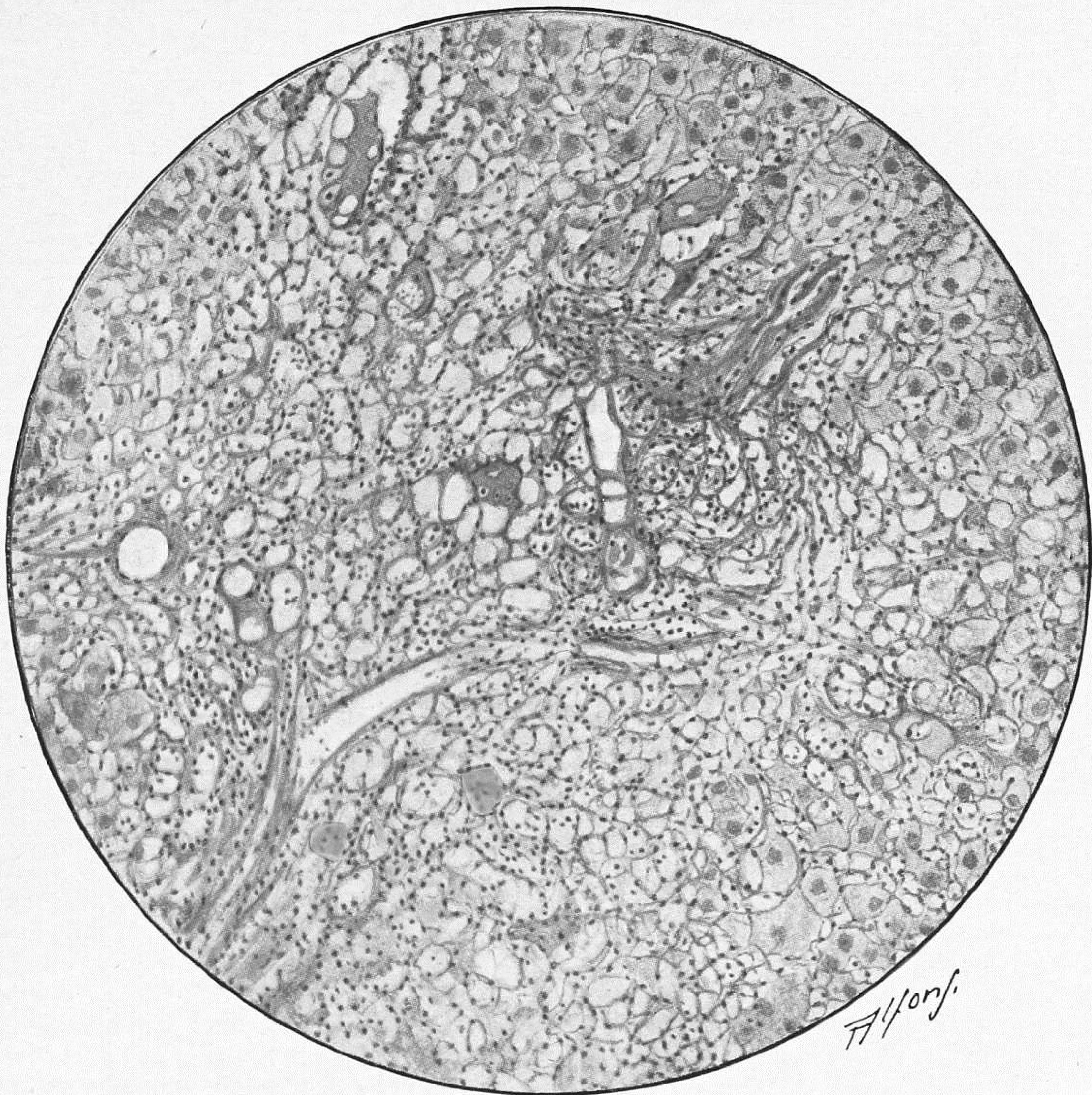
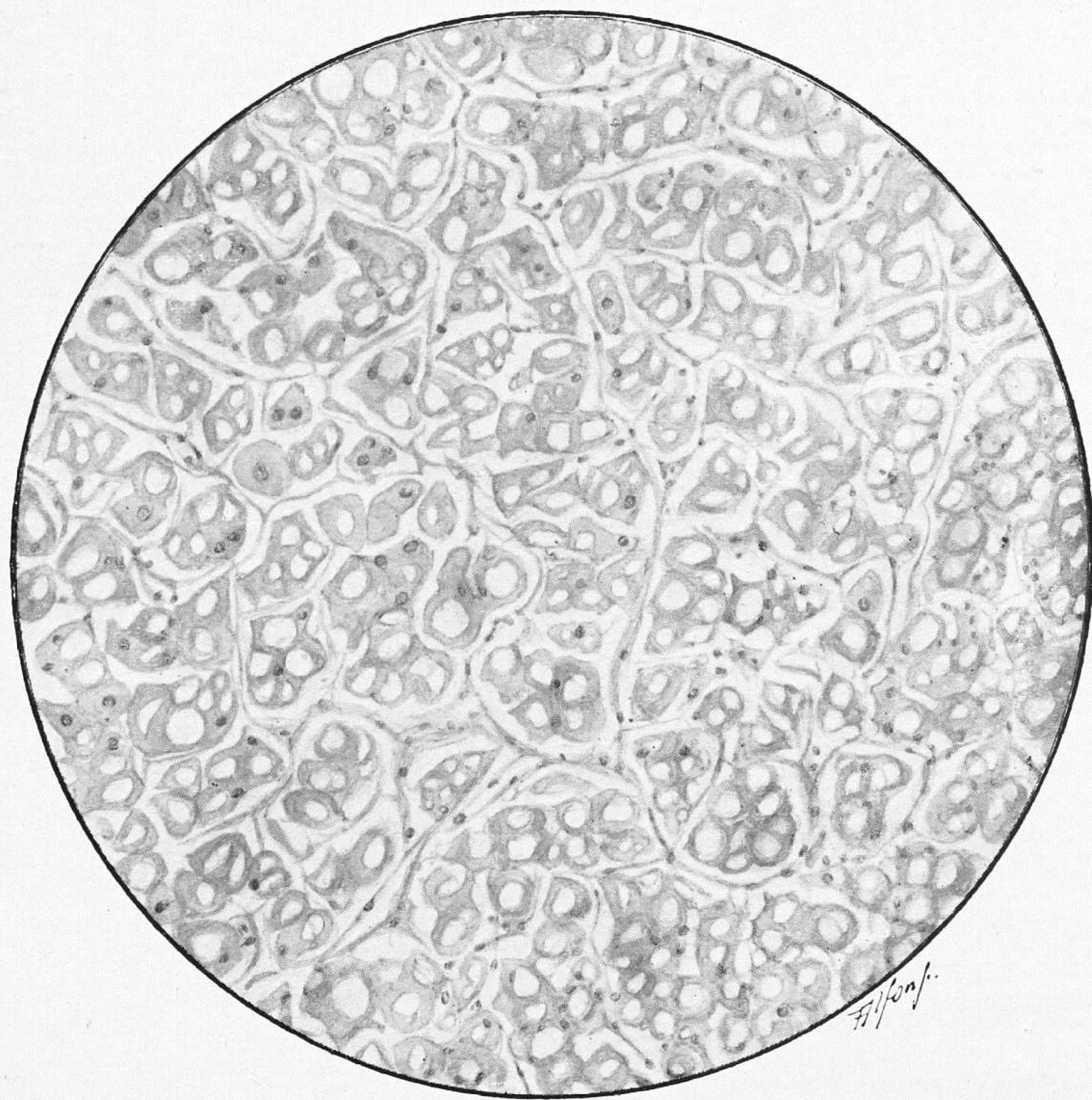


Fig. 5.



Fig. 6.


Fig. 7.


Fig. 8.

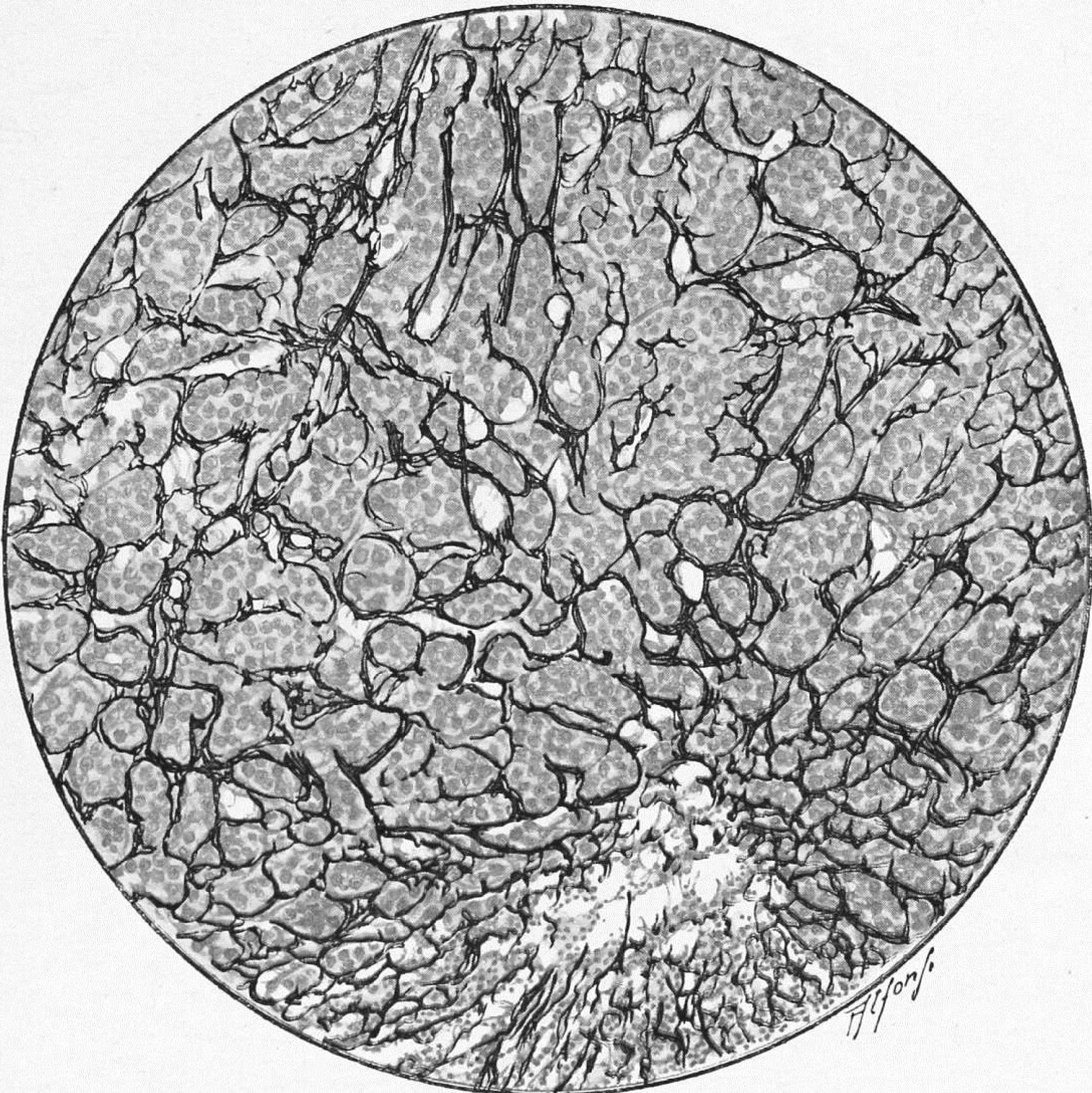


Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 11.

fortunati, l'efficacia dell'intervento operatorio è sempre problematica, giacchè l'occlusione dei dotti biliari quando è in atto da lungo tempo, unitamente ai fatti di angiocolite e periangiocolite, può non eccezionalmente, portare alla obliterazione dei fini canalicoli biliari; evenienza questa verificatasi in uno dei casi studiati.

SPIEGAZIONI DELLE FIGURE DELLE TAVOLE

TAVOLA I.

FIG. 1. — CASO II. *Fegato.* Ematoss.-Eos. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208).

Il tessuto epatico è completamente scomparso, sostituito da denso connettivo, ovunque infarcito da elementi di aspetto linfoide, che verso la parte bassa del preparato si raggruppano in un vero nido di infiltrazione parvicellulare. Anche qui numerosi canalicoli di neoformazione ripieni di cellule e detriti. È visibile qualche vaso venoso, intorno ai quali la connettivazione non assume particolari caratteristiche.

FIG. 2. — CASO II. *Fegato.* V. Gieson. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 12 ×; Diam. 96).

Il tessuto epatico appare completamente sostituito da connettivo denso infarcito da canalicoli biliari neoformati, ripieni questi ultimi di detriti amorfi e di cellule in avanzato disfacimento. Si nota un isolotto di tessuto epatico, altamente degenerato e di struttura pressochè irriconoscibile, costretto tutto intorno da un più denso manicotto fibroso.

TAVOLA II.

FIG. 3. — CASO II. *Fegato.* Ematoss.-Eos. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 60 ×; Diam. 480).

Canalicolo biliare immerso in spesso tessuto connettivale, che si addensa ancor più a guisa di manicotto nell'immediata prossimità del canalicolo. Questo, che appare anfrattuoso ed irregolare nei suoi contorni, è in gran parte riempito da detriti e da elementi cellulari più o meno degenerati.

FIG. 4. — CASO II. *Milza.* Ematoss.-Eos. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208).

Emorragia di discreta entità nel parenchima splenico. Anche qui è rilevabile un sicuro aumento del connettivo.

TAVOLA III.

FIG. 5. — CASO II. *Milza.* Ematoss.-Eos. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208).

Un follicolo linfatico, al centro del campo, appare circondato da un regolare alone di globuli rossi liberamente frammisti agli elementi propri del tessuto splenico.

FIG. 6. — CASO III. *Ghiandola.* V. Gieson. (Reichert; Ocul. 2; Obb. 6. Diam. 230).

Un grosso tralcio connettivale si approfonda nell'organo variamente arborizzandosi. I seni venosi appaiono marcatamente dilatati.

TAVOLA IV.

FIG. 7. — CASO III. *Fegato.* V. Gieson. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208)

La struttura generale dell'organo appare conservata, tuttavia i singoli elementi cellulari dimostrano alterazioni a tipo di rigonfiamento torbido. Qua e là vacuolizzazioni da riferirsi a degenerazione grassa. Notevole aumento del connettivo, che disposto in fini tralci si addentra tra cellula e cellula dissociandole e spesso circondandole di un anellino connettivale. Elementi parvicellulari ovunque infiltrano il connettivo senza tuttavia in nessun punto riunirsi in ammassi.

FIG. 8. — CASO III. *Fegato.* Ematoss -Eos. (Reichert; Ocul. 2; Obbiet. 6; Diam. 230).

Anche qui si può osservare l'aumento del connettivo, ma ciò che sopratutto risalta è la marcatissima degenerazione del tessuto epatico. Non risaltano più i nuclei e le numerosissime vacuolizzazioni fanno subito pensare alla degenerazione grassa (confermata dall'esame dei preparati a fresco).

TAVOLA V.

FIG. 9. — CASO IV. *Fegato.* Bielschowski. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208).

Relativamente buona conservazione del parenchima epatico. Notevolissimo aumento del connettivo disposto come nel caso III in tralci sottili e sottilissimi che variamente si intersecano e circondano, isolandola, ogni singola cellula. Verso la parte inferiore del preparato si nota infarcimento per parte di elementi parvicellulari.

FIG. 10. — CASO IV. *Milza.* Emat.-Eos. (Koristka; Ocul. 8 ×; Obbiet. 26 ×; Diam. 208).

Notevolissimo aumento del connettivo disposto a grossi tralci, denso e fibroso, relativamente ricco di fibroblasti. Il follicolo stesso appare interrotto nella sua continuità da tralci connettivali.

TAVOLA VI.

FIG. 11. — CASO IV. — *Ghiandola.* V. Gieson (Reichert; Ocul. 2; Obb. 4; Diam. 90).

Reperto simile al caso III. Notevole aumento della connettivazione e qualche fatto di iperemia.

BIBLIOGRAFIA.

1) ABRAMI e LEMIERRE. Presse Méd., 1907.
2) ANTONELLI. Il Policlinico, Sez. Med., 1919.
3) BASILE. Riv. Crit. di Clin. Med., 1923.
4) BITTORF. Mitt. Grenz. Med. u. Chir., 1918.
5) BITTORF e FALKENHAUSEN. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1921.
6) BLEICHRÖDER. Deut. Med. Woch., 1904
7) BONOME. Pathologica, 1923.
8) BOINET. Citato da LAFITTE e CARIÉ.
9) BOIX. C. R. d. la Soc. d. Biol., 12 marzo 1898.
10) BRAULT e LEGRY. In CORNIL. Ranvier. Man. de Histol. Pat., 1912.
11) BRUGSCH. In KRAUS e BRUGSCH. Spezielle Pathologie, vol. 6, Berlin, Wien, 1923.
12) BRULÉ. *Les Ictères.* Masson, Paris, 1920.
13) CASTAIGNE e CHIRAY. Citati da VILLARET e IUSTIN-BESANÇON.
14) CAUSSADE e LEVY-FRAENKEL. Bull. et M. d. la Soc. Méd. d. Hôp., n. 16, 1914.
15) CHARCOT e GOMBAULT. Arch. d. Phys. normale e pat., 1876.
16) CHAUFFARD. *Les maladies du foie et des voies biliaires.* In N. Trait. de Méd., Paris, 1902, e J. d. Méd. et d. Chir. Prat., 1921.
17) CONDORELLI. Minerva Medica, 1930.
18) DOERR. Citato da GREPPI e da BRULÉ.
19) DUPRÉ. *Les infections biliaires.* Thèse de Paris, 1891.
20) EICKOFF. Mitt. Grenz. Med. u. Chir., vol. 35, 1922.
21) EPPINGER. *Die Epat. Lienal Erkrankungen.* Springer, Berlin, 1920; e Ver. d. Deut. Ges. f. Verdaungs u. Stoffwechselk., pag. 251-273, 1925.
22) FABRIS. Pathologica, 1912, e in FOÀ: Trattato di Anatomia Patologica, Torino, 1920.
23) FIESSINGER e WOLF. Presse Méd., 1923.
24) FONTANA e REITANO. Giorn. di Clin. Medica, 1931.
25) FORSTER e KAYSER. Münch. Med. Woch., 1905.
26) FÜBRINGER. Citato da SATTA.
27) GAMNA. Min. Med., 1926, e in CECONI. Medicina Interna, Torino, 1932.
28) GANDY. Citato da VILLARET e JUSTIN-BESANÇON.

29) GARNIER e REILLY. Bull. et M. d. la Soc. Méd. des Hôp., 1° marzo 1918, e Arch. d. Méd. exp. et d'anath. path., 1919.
30) GAUCKLER. *De la ratte dans les cirrhoses* Thèse de Paris, 1905.
31) GILBERT, CASTAIGNE e LEREBOULLET. Bull. et M. de la Soc. Méd. d. Hôp., 27 luglio 1900.
32) GILBERT e FOURNIER. Ibid., 25 maggio 1900.
33) GILBERT e LEREBOULLET. Congresso francese di Medicina Interna, Parigi, 1910, e C. R. de la Soc. de Biol., 15 aprile 1905, e Boll. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., 5 giugno 1903.
34) GREPPI. Policlinico, Sez. Med., 1925.
35) HAYEM. B. et M. de la Soc. Méd. d. Hôp., 24 gennaio 1908.
36) HUNTEMÜLLER. Klin. Woch., 1924, e Münch. Med. Woch., 1923.
37) KIENER. Citato da LAFITTE e CARRIÉ.
38) KING. Sunto in Zentralblatt f. inn. Med., 1915.
39) KIRIKOW. Deut. Med. Woch., pag. 252, 1904.
40) KHIENEBERGER. Zentralblatt f. inn. Med., n. 8, 1923.
41) KRETZ. Wien. Klin. Woch., 1900, e Verhand. d. Deut. Path. Gesell., 1904-05.
42) LAFITTE e CARIÉ. In Nouveau Trait. d. Path. int., Doin, Paris, 1928.
43) LEPHENE. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1923.
44) LEREBOULLET. *Les cirrhoses biliaires*. Thèse de Paris, 1902. Sunti in Riforma Medica, 1902.
45) LEVI. Ospedale Maggiore, 1931.
46) LIST. Zeit. f. Pathol., 1926.
47) LOEWNHARELT. Klin. Wochen., 1923
48) LUISADA. Minerva Medica, 1931.
49) MANGELSDORF. Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 31, pag. 322.
50) MARIN. Minerva Medica, 1926.
51) MAYO. T. J. of V. Am. Med. Ass., vol. 68, 1917, e vol. 70, 1918.
52) MC. MASTER. J. of exp. Med., vol. 33, 1921.
53) MELLI. Riv. Crit. di Clin. Med., 1927.
54) MICHELI. *Lezioni di Clinica Medica*, vol. 1, 1923-24.
55) MOLINARI-TOSATTI. Policlinico, Sez. Med., 1932.
56) MONTI. *Malaria, ittero infettivo, ecc.* Hoepli, Milano, 1920.
57) NAUNYN. Deut. Med. Woch., 1911, e Mitt. Grenz. Med. u. Chir., vol. 31, 1918-19.
58) OGATA. Zieglers Beik., vol. 55, 1913.
59) PEL. Citato da FONTANA e REITANO.
60) PESERICO. Minerva Medica, 1928-9-30.
61) RAYMOND. Citato da LAFITTE e CARRIÉ.
62) ROCH e WOLHERS. Presse Méd., 1931.
63) ROLLESTON e WYARD. Brit. Med. J., 1920.
64) ROSENSTEIN. Berlin Klin. Woch., 1890 e 1892.
65) RÖSSLE. In HENKE e LUBARSCH. Anat. Pathologica, vol. V, p. I, Springer, Berlino, 1930.
66) SABOURIN. Rev. d. Med., 1884.
67) SATTA. Riv. Crit. d. Clin. Med., 1921.
68) SCHACHMANN. Citato da LAFITTE e CARRIÉ.
69) STOCKTON. Am. J. Med. Scien., vol. 5, 1922.
70) TERWEN. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1924.
71) TIETZE e WINKLER. Brun's Beitr. Klin. Chir., vol. 27, 1922
72) UMBER. Klin. Woch., 1923.
73) VILLARET e JUSTIN-BESANÇON. In ROGER, WIDAL, TEISSIER. Nouv. Trait. d. Méd., vol. 16, Masson, Paris, 1928.
74) VANZETTI. Arch. p. l. Scienze Mediche, 1917.
75) WIDAL e ABRAMI. In ROGER-WIDAL-TESSIER. Nouv. Trait. d. Méd., vol. 16, Masson, Paris, 1928.
76) WILLIAMS. Citato da LAFITTE e CARRIÉ
77) ZOIA. Giorn. del Med. Pratico, 1921, e Arch. di Pat. e Clin. Med., 1923.

Nota. — Della relazione di D'AMATO al 38° Congresso di Medicina Interna sulle « epatiti », comparsa quando il presente lavoro era già composto, non è più stato possibile tenere conto.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. CESARE FRUGONI.

Ricerche biochimiche e sperimentali sulla colecistografia rapida dell'Antonucci e proposta di modificazione al metodo.

Dott. ETTORE LIVERANI, assistente volontario.

Partendo dalla premessa che la tetraiodofenolftaleina somministrata al paziente per uso colecistografico si fissi al glucosio ematico e da questo venga trasportata al fegato, Antonucci, sotto il nome di « metodo della colecistografia rapida », propone modificazioni di tecnica al procedimento classico di Graham assai interessanti, sia dal punto di vista della concezione del processo di eliminazione del sale iodico, sia anche per i risultati che il metodo, con opportune variazioni, può dare.

Il presupposto dell'Antonucci si basa su due constatazioni da lui stesso fatte su individui sani e diabetici dopo la sola iniezione di tetraiodo, le quali dimostrano l'importanza del glucosio del sangue nel procedimento di eliminazione della tetraiodo. Nei sani e nei diabetici, egli ha visto che nella prima ora seguente la somministrazione del sale iodico si verifica una brusca diminuzione del tasso glicemico, seguita nella seconda ora da una rapida elevazione fin sopra i valori iniziali, cui segue una lenta discesa fino alla norma. Nei diabetici, ha ottenuto il riempimento della colecisti assai precocemente (dopo un'ora), come nei normali trattati secondo il suo metodo rapido di cui diremo.

Per questi fatti, egli ritiene che la condizione essenziale della eliminazione attraverso le vie biliari della tetraiodo risieda in un'iperglicemia, che, nell'individuo sano, sarebbe provocata dalla tetraiodo stessa per un'afflusso di glicogene dai tessuti e dal fegato, e nel diabetico, sarebbe preesistente. Il fegato, nel procedimento di riassunzione del di più di glucosio esistente in circolo, assumerebbe anche la tetraiodo che nel frattempo si è legata ad esso.

Ciò posto, si comprende facilmente come qualsiasi causa che aumenti improvvisamente ed artificiosamente il tasso glicemico all'atto della immissione in circolo della tetraiodo debba affrettare questo procedimento.

Infatti la prova dell'Antonucci consiste nell'introduzione contemporanea in circolo di glucosio e tetraiodo, secondo i due seguenti schemi:

I. *a*) dieta povera di idrati di carbonio durante tre o quattro giorni prima dell'indagine;

b) iniezione endovenosa di 125 cc. di soluzione glucosata al 40% contenente disciolti 2, 2,50, 3 grammi di tetraiodo;

c) inizio della presa dei radiogrammi dopo mezz'ora-un'ora, con massima opacità dopo due.

II. *a*) iniezione endovenosa di 125 cc. di soluzione glucosata al 40% + 25 unità di insulina + 2-2.50-3 grammi di tetraiodo, senza alcuna preparazione dietetica del paziente, salvo il digiuno completo della notte e del mattino precedente all'iniezione;

b) inizio della presa dei radiogrammi dopo mezz'ora, (massima concentrazione dopo due ore). Con questo secondo procedimento si ottiene un più marcato distendimento della vescicola, la quale appare sulla lastra sempre molto più ampia e dilatata che col metodo usuale.

Il metodo Antonucci è stato subito preso in considerazione e già diversi lavori di controllo sono stati pubblicati. Barbèra e Capua hanno praticato entrambe le prove dell'Antonucci e di Graham in un individuo portatore di una fistola epatica da pregressa cisti da echinococco suppurata del fegato, ed hanno trovato che già dopo un'ora, nella prima, si ha un brusco arrivo di molta bile carica di iodio con una scarsa concentrazione da parte della vescicola, mentre nella seconda, la bile giunge molto più lentamente e contiene iodio in piccola quantità.

L'esperimento quindi dimostra chiaramente che con la prova dell'Antonucci, dopo un'ora si ha nella cistifellea una bile assai ricca di iodio, mentre con la prova di Graham, una così alta percentuale iodica non si ha che dopo molte ore, poichè essa dipende in gran parte dal potere di assorbimento e di concentrazione delle pareti cistiche sulla bile che ivi giunge dal fegato.

Lo iodio dunque, col metodo dell'Antonucci, arriva al fegato ed è da questo eliminato in quantità assai maggiore nell'unità di tempo.

Se poi questa precoce eliminazione della tetraiodo sia in dipendenza del meccanismo biochimico supposto dall'Antonucci, nessuna ricerca lo ha ancora dimostrato chiaramente. Il fatto indubbiamente esiste, ma la sua interpretazione potrebbe non essere tanto facile, tanto più che un altro autore, lo Stefanini, ha comunicato all'ultimo Congresso Italiano di Chirurgia un nuovo metodo di colecistografia rapida, basato sull'iniezione endovenosa di *rosa di bengala* subito dopo a quella di tetraiodo. In questo caso si otterrebbe lo stesso rapido trasporto al fegato dello iodio senza la somministrazione di glucosio. In base a questi fatti, Lucchese, che recentemente ha sperimentato il metodo Antonucci confermandone i risultati, pensa che la rapida eliminazione del composto iodato attraverso il fegato e le vie biliari sotto l'azione dello zucchero, del rosa di bengala e forse di molte altre sostanze, dipenda da uno stimolo che queste esercitano sulla funzionalità epatica; questa ipotesi è suffragata da ricerche precedenti di Collens, Goldzieher, e Koster, le quali dimostrano come l'introduzione endovenosa di

glucosio provochi modificazioni delle cellule di Kupffer del fegato, che gli autori stessi interpretano come espressione di un'iperattività della cellula epatica.

Antonucci invece, continuando con successo le prove iniziate da Stefanini, ed usando invece diverse sostanze coloranti, come *bleu di metilene, indaco carminio, fenolsulfenoftalcina*, ritiene che anche in questi casi la colecistografia precoce sia da riferirsi ad un perturbamento del meccanismo glicogenetico e glicoregolatore, con risultato di un'iperglicemia, utilizzabile dalla tetraiodo. Ciò posto, secondo l'A., la causa della colecistografia rapida sarebbe sempre la stessa: l'iperglicemia. Nell'un caso, in dipendenza dell'introduzione endovenosa di glucosio, nell'altro, di qualsiasi sostanza capace di produrre uno stato iperglicemico.

Dal punto di vista dell'utilità pratica il metodo non ha riscosso molti consensi: Lollini denuncia turbe vasomotorie, causate dalla fleboclisi, con fatti di collasso preoccupante in due dei cinque casi su cui ha praticato l'esperimento. Inoltre, in tutti, egli afferma di avere notato tremori e sudorazioni profuse un'ora dopo la somministrazione della tetraiodo, riferibili con tutta probabilità, all'abbassarsi della glicemia.

Adducendo altre ragioni di indole tecnica ed economica, quali l'alto costo della soluzione glucosata, la difficoltà dell'iniezione, ed il lungo tempo che essa richiede (3/4 d'ora almeno!), egli ritiene che la tecnica dell'Antonucci non meriti il nome di « metodo della colecistografia rapida ».

L'esperienza di Lollini basata su soli cinque casi non è certo sufficiente per condannare il metodo, tanto più che Foà e Lucchese, avendolo sperimentato su diversi soggetti con ottimi risultati, non accennano ad inconvenienti di sorta.

Tuttavia l'utilità pratica di tale tecnica appare anche a priori assai scarsa. Se si pensa che per il vantaggio di ottenere una visualizzazione precoce della cistifellea ed una maggiore distensione delle sue pareti, si deve fare una fleboclisi con 125 cc. di soluzione glucosata al 40%, correndo il rischio di fenomeni di collasso o d'ipoglicemia (Lollini), si comprende facilmente come i radiologi, pur apprezzandone i pregi, preferiscano ancora il metodo di Graham.

Riconoscendo queste difficoltà tecniche, Antonucci e Foà di Torino, hanno tentato la somministrazione del glucosio e della tetraiodo per via orale. Il primo, non dice con quali risultati e modalità, ed il secondo, sciogliendo la tetraiodo in 100 cc. di soluzione glucosata al 40%. Questo A., su cinque soggetti presi in esame, in tre, ha ottenuto la visione radiologica della colecisti a circa quattro ore dalla somministrazione perorale della miscela e negli altri due, solo dopo 4,30-5 ore. Per tutti i cinque casi egli deduce dalla scarsa opacità della sua immagine radiologica, che la vescicola si era modicamente iniettata.

Tali risultati sono da considerarsi praticamente non buoni, sia per la tenue opacità dell'ombra cistica, sia per il fatto che anche col comune metodo endovenoso di Graham, è possibile ottenere, in molti casi, una buona visibilità radiologica della vescichetta biliare già alla quarta ora (Lollini).

La ragione dell'insuccesso della somministrazione perorale, che renderebbe il metodo assai pratico e quindi di facile ed utile attuazione, è forse da attribuire al fatto che il glucosio diffondendosi nel sangue molto più rapidamente della tetraiodo determina un'iperglicemia, o, come crede Lucchese, una stimolazione della funzione epatica, prima che il sale iodico sia stato tutto assorbito dai villi intestinali. Questa è forse la ragione per cui la presenza di bile iodata nella vescicola è, sì, precoce (precoce relativamente alla via orale di introduzione), ma scarsa. Non si ha insomma l'afflusso massivo di *tutta* la tetraiodo iniettata che provoca la distensione e l'opacamento molto notevoli della colecisti come col metodo Antonucci originale, ma la elaborazione *rapida* solo di quella parte di tetraiodo che trovasi nella grande circolazione in quel periodo di tempo in cui esiste l'iperglicemia o l'iperattività della cellula epatica.

Partendo da questa ipotesi e dalla conoscenza di come somministrando zucchero per bocca si possa determinare nell'uomo un'iperglicemia notevole che raggiunge l'acme dopo un'ora circa dall'ingestione, ho pensato di modificare il metodo nel seguente modo:

1) malato digiuno dalla sera precedente al mattino in cui si vuol eseguire l'indagine;

2) somministrazione di tre rossi d'uovo alle cinque del mattino allo scopo di provocare un energico svuotamento della vescicola;

3) alle 8 del mattino ingestione di 80-100 gr. di zucchero sciolto in un po' d'acqua;

4) alle 8,45 iniezione endovenosa dei tre grammi di tetraiodo sciolta secondo l'uso comune, cioè in 30-40 cc. di acqua bidistillata e sterile.

Con tale sistema ho ottenuto gli stessi identici risultati dell'Antonucci e degli altri sperimentatori che lo hanno seguito, senza il minimo disturbo da parte del malato e, come ognuno comprende, con la sola semplicissima variante al metodo classico di Graham, di fare ingerire al paziente 80 grammi di zucchero tre quarti d'ora prima dell'iniezione della tetraiodo. Così modificato, il metodo Antonucci potrà facilmente entrare nell'uso corrente, poichè presenta una netta ed indiscutibile superiorità su quello di Graham, come io stesso ho potuto constatare nello studio di casi che per maggiore intelligenza passo ad esporre.

OSSERVAZIONE I. — Pietro G., a. 28. Apparato epato-biliare clinicamente integro

Ore 8: Somministrazione perorale di 80 gr. di zucchero.
Ore 8,45: Iniezione endovenosa di 3 gr. di tetraiodo.
Ore 9,30: 1° radiogramma: Scarsa visibilità della colecistiti (fig. 1).
Ore 10: 2° radiogramma: Buona visibilità (fig. 2).
Ore 10,30: 3° radiogramma: Ottima visibilità (fig. 3).
Ore 11,30: Ingestione di tre tuorli d'uovo.
Ore 12: 4° radiogramma: Ombra cistica contratta ed assai più densa (fig. 4).
Ore 12,30: 5° radiogramma: Svuotamento quasi completo della colecistiti (fig. 5).
Ore 16: 6° radiogramma: Colecisti nuovamente bene visibile e normalmente dilatata (fig. 6).
Ore 17: 7° radiogramma: Colecisti sempre bene dilatata e ad ombra più densa (fig. 7).
Ore 18: Ingestione di due tuorli d'uovo.

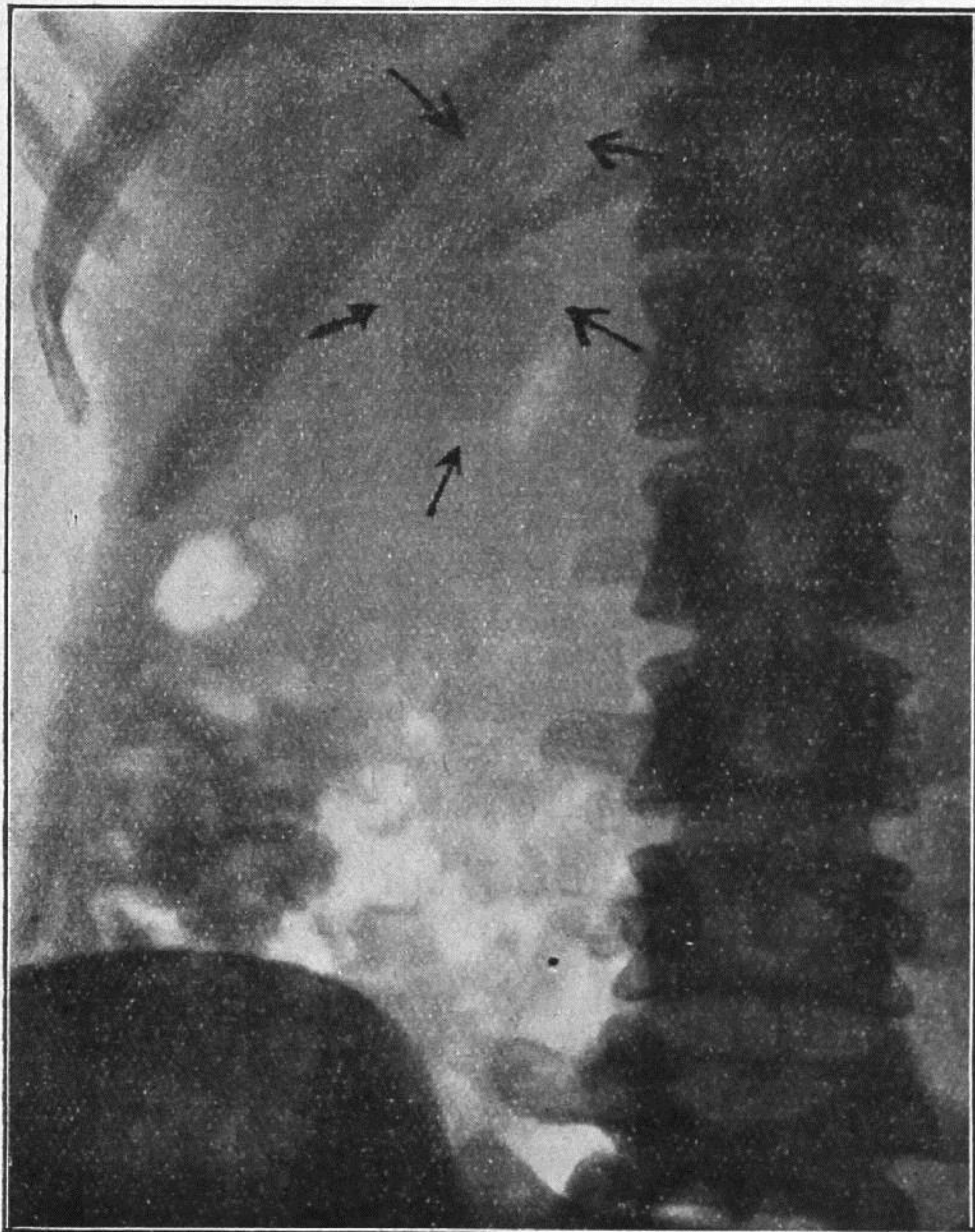


Fig. 1. — Ore 9,30. Tre quarti d'ora dopo endov. tetraiodo.

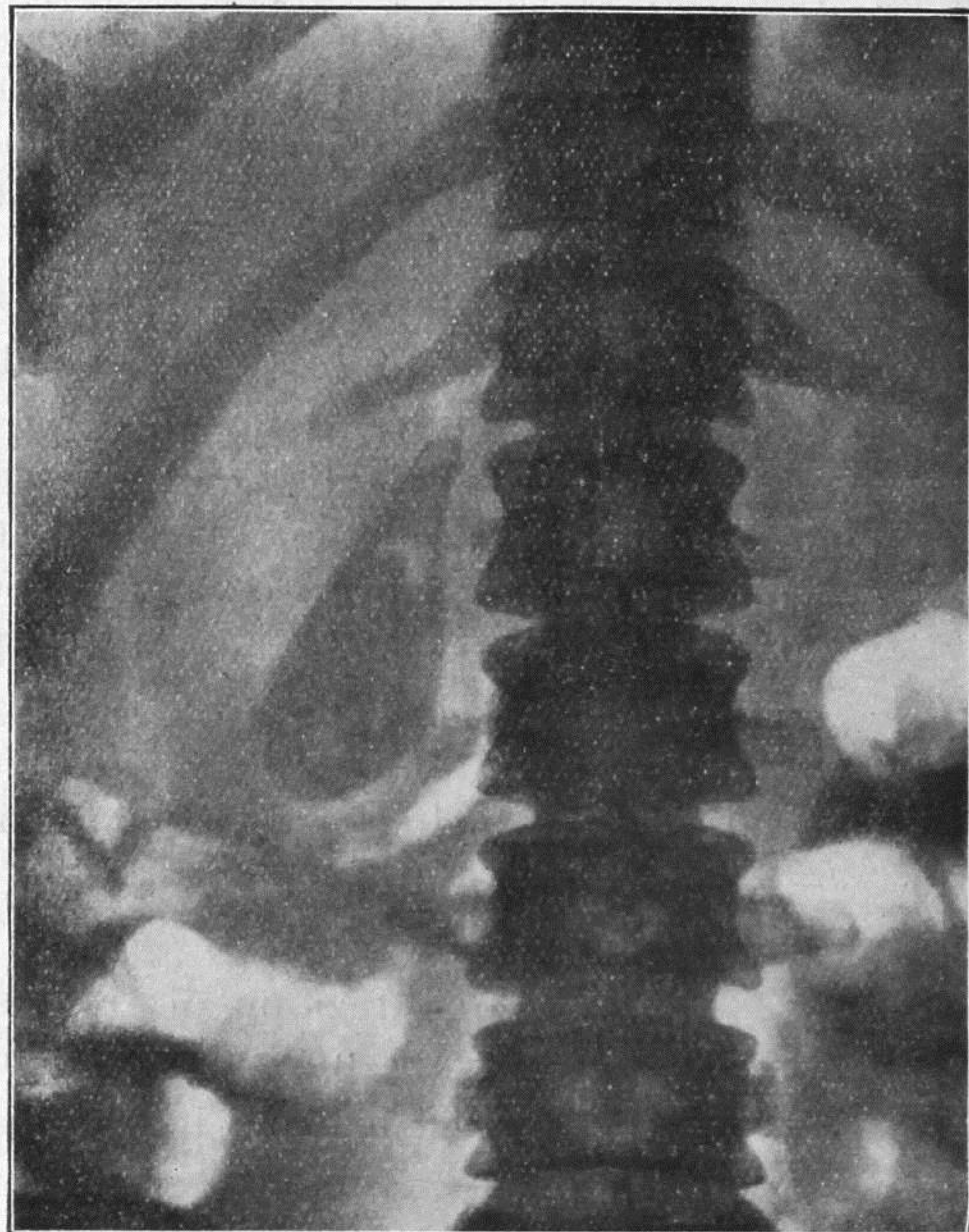


Fig. 2. — Ore 10. Un'ora e un quarto dopo tetraiodo.

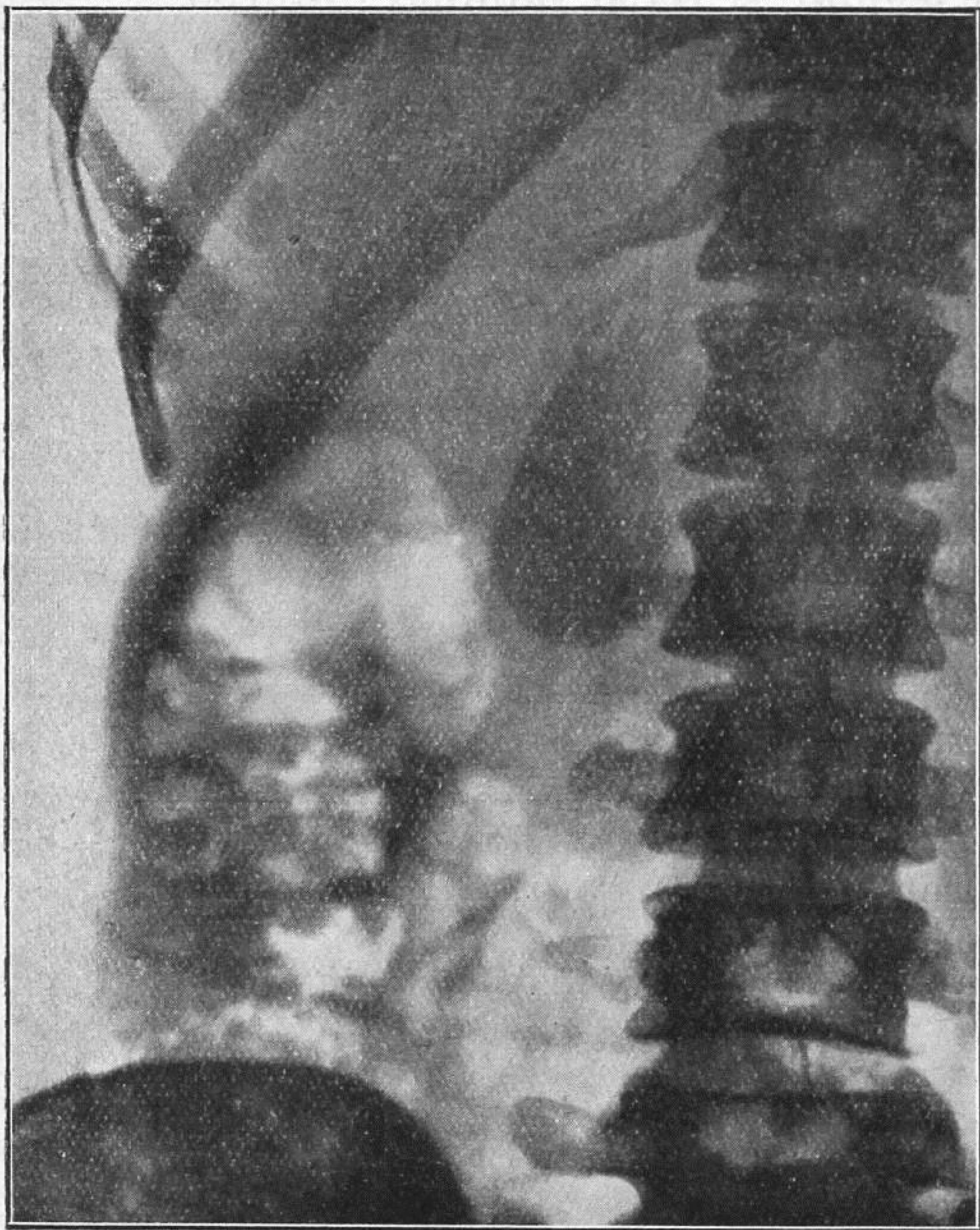


Fig. 3. — Ore 10,30. Un'ora e tre quarti dopo tetraiodo.



Fig. 4. — Ore 12. Lo stesso caso, mezz'ora dopo le uova. Fase di contrazione iniziale e di concentrazione.

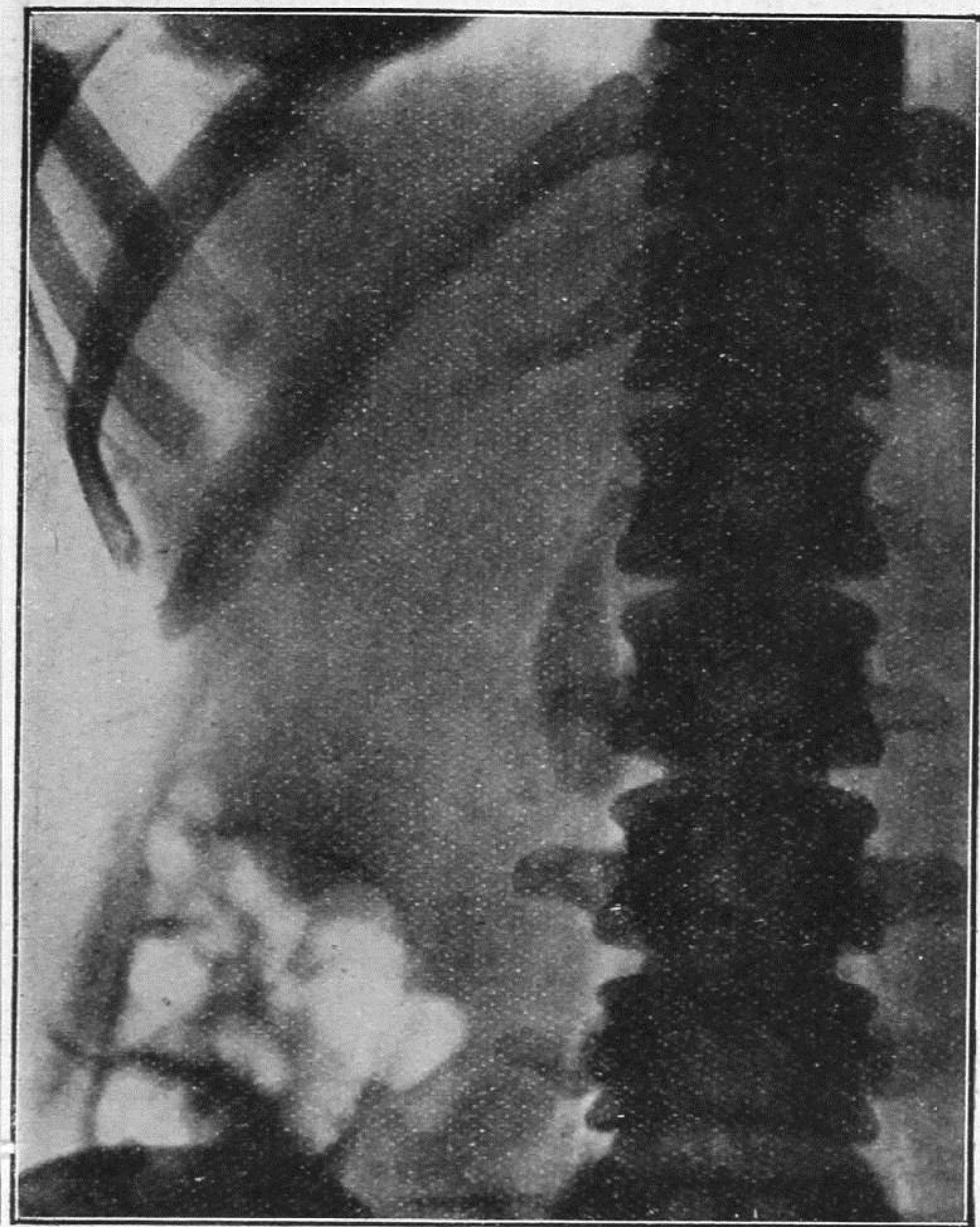


Fig. 5. — Ore 12,30. Un'ora dopo le uova. Colecisti contratta e quasi vuota.

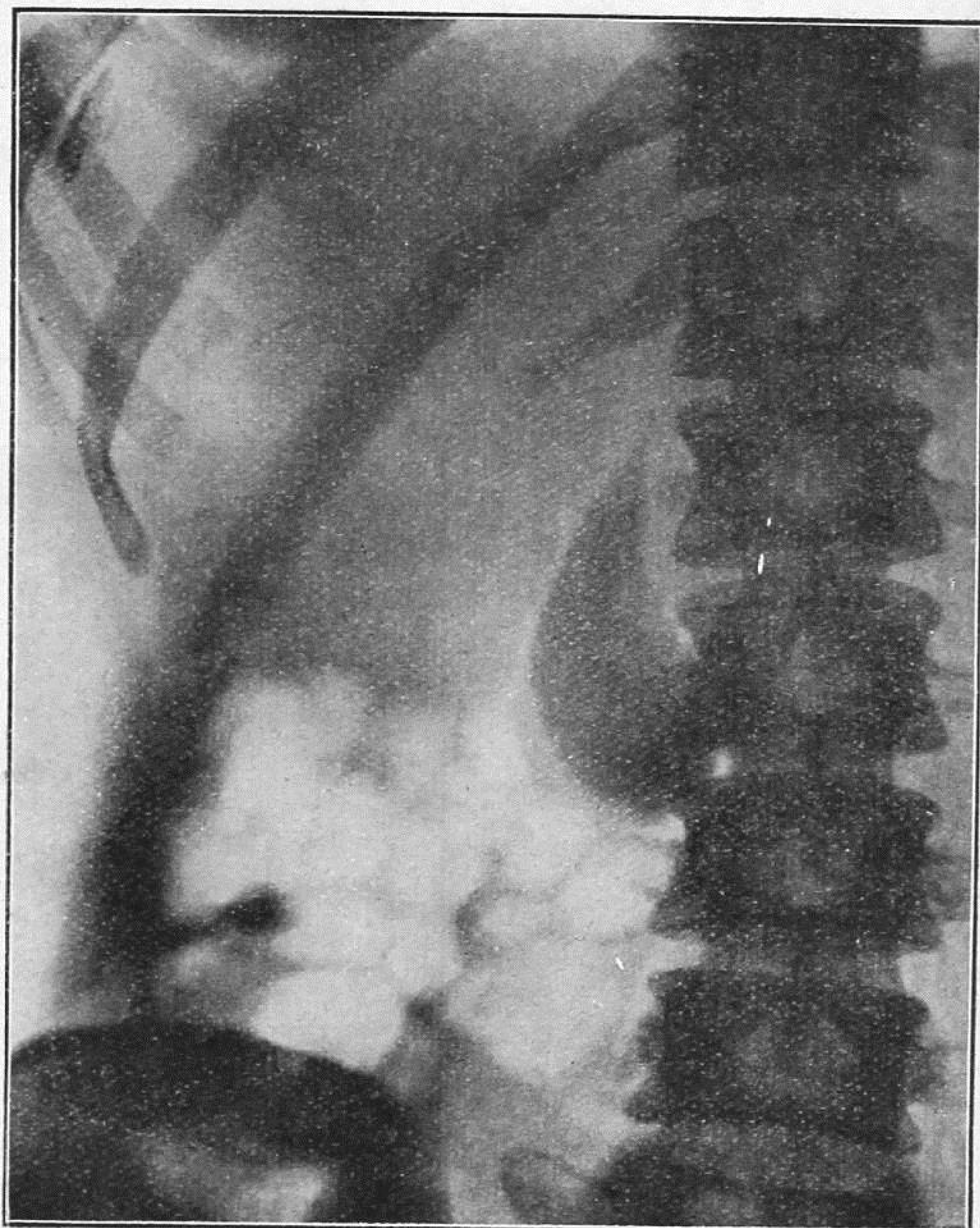


Fig. 6. — Ore 16. Sempre lo stesso caso. La colecisti è nuovamente in via di riempimento di bile iodata.



Fig. 7. — Ore 17. Colecisti piena.

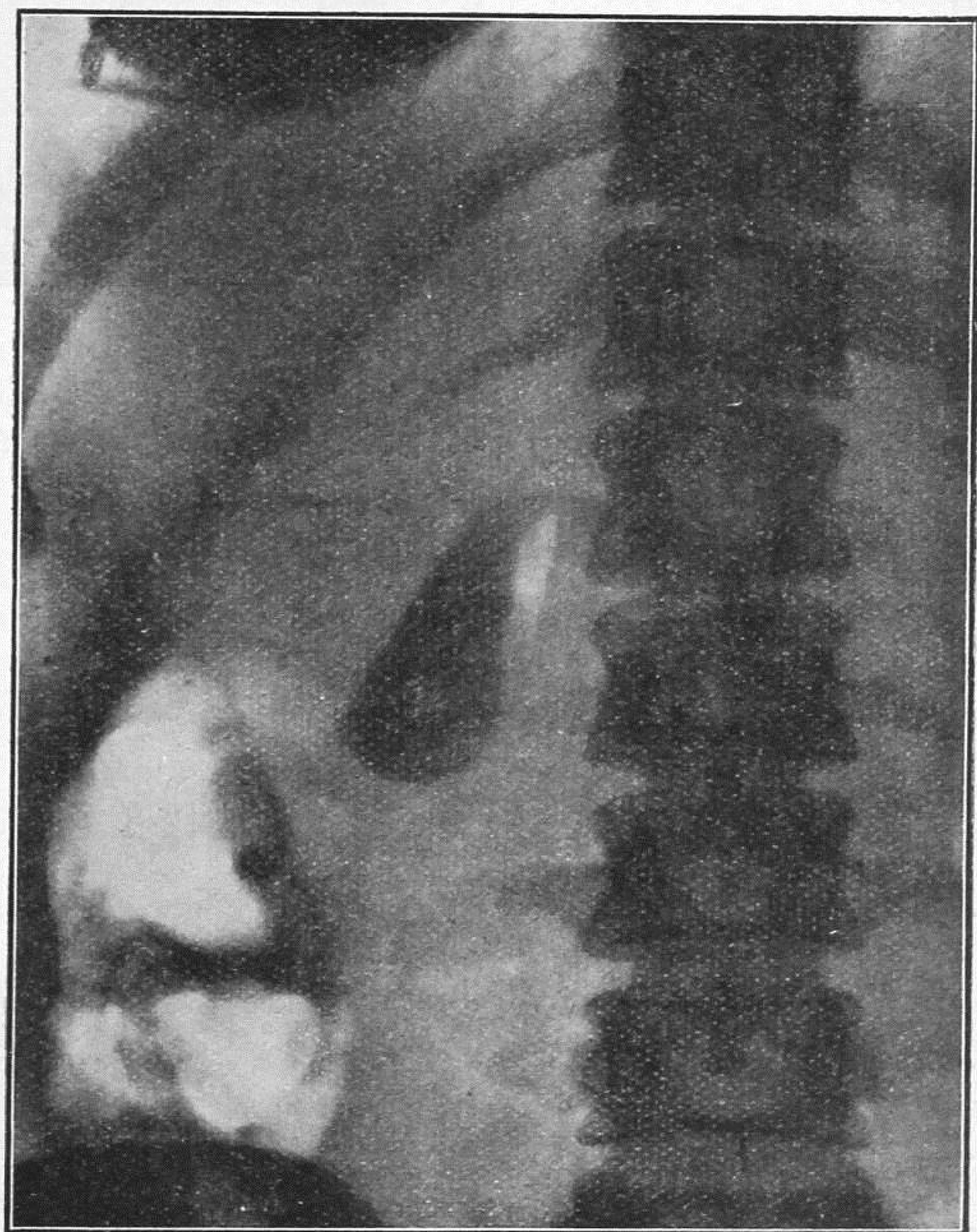


Fig. 8. — Ore 18,30. Mezz'ora dopo le uova. Colecisti con contrazione iniziale e ad ombra più densa.

Ore 18,30: 8° radiogramma: colecisti con contrazione iniziale e ad ombra più densa (fig. 8).



FIG. 9. — Ore 19. Colecisti fortemente contratta ed in fase di avanzato svuotamento.

Ore 19: 9° radiogramma: Colecisti fortemente contratta in fase di avanzato svuotamento (fig. 9).

GLICEMIA DELLO STESSO CASO

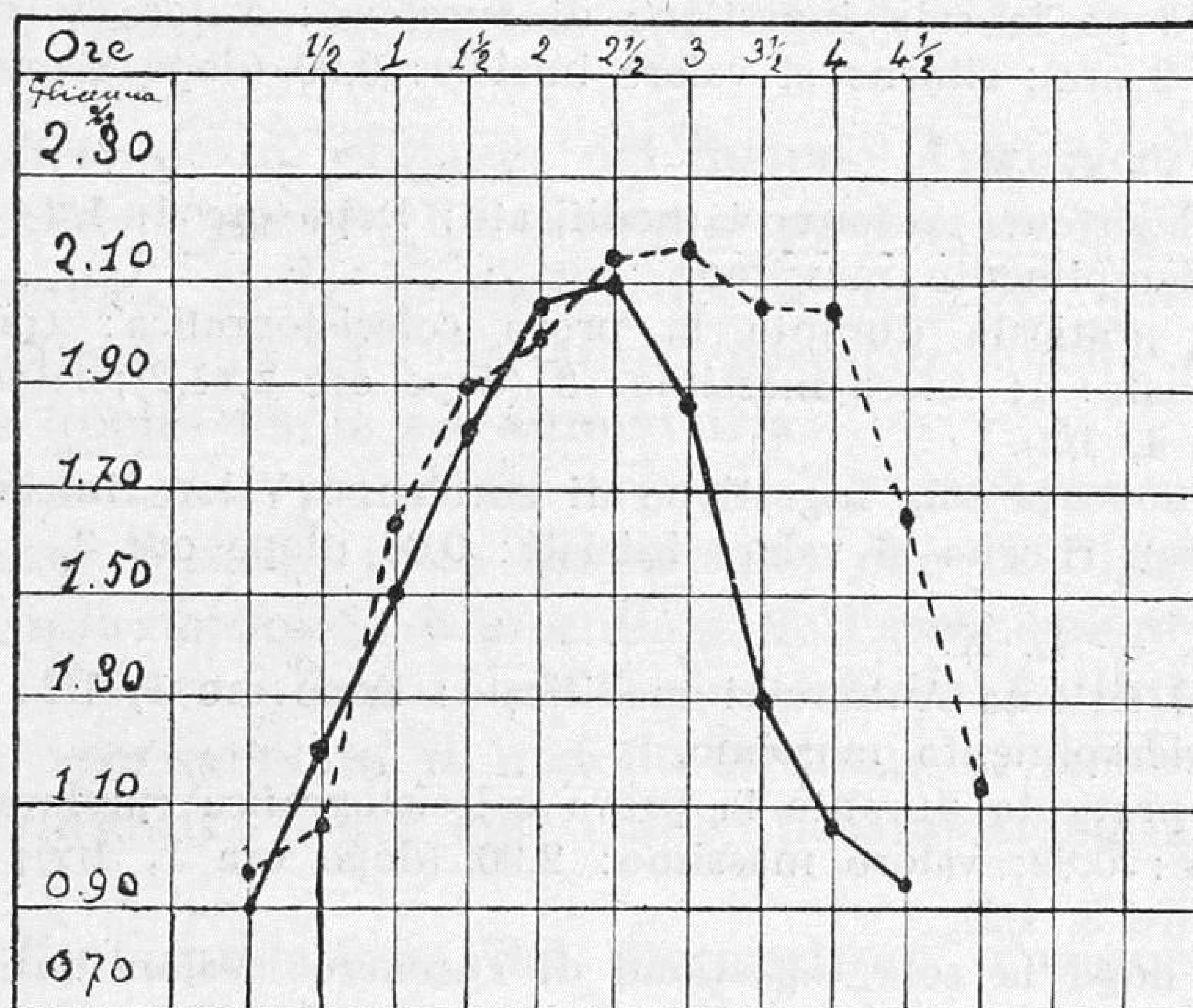
Dopo la sola ingestione di 80 gr. di zucchero:

Prima, a digiuno		0,90 ‰
Ore	8: 80 gr. zucchero	
»	8,30	1,20 »
»	9	1,50 »
»	9,30	1,80 »
»	10	2,06 »
»	10,30	2,10 »
»	11	1,86 »
»	11,30	1,30 »
»	12	1,08 »

Dopo l'ingestione di 80 gr. di zucchero e l'iniezione endov. di tetraiodo:

Prima, a digiuno		0,92 ‰
Ore	8: 80 gr. zucchero	
»	8,30	1,08 »
»	8,45: iniez. endov. di tetraiodo	
»	9	1,66 »
»	9,30	1,90 »
»	10	2,00 »
»	10,30	2,14 »
»	11	2,14 »
»	11,30	2,06 »
	Tre tuorli d'uovo	
»	12	2,06 »
»	12,30	1,68 »

N. B. Questa ricerca è stata fatta contemporaneamente a quella radiologica.



●——● Curva glicemica dopo ingestione di 80 gr. di zucchero.
●·········● Curva glicemica dopo ingestione di 80 gr. di zucchero ed iniezione endov. di 3 gr di tetraiodo.

Ritengo superfluo riferire per esteso gli altri sei casi che ho avuto campo di studiare come quello su esposto, per cui dirò di essi più sommariamente. Di questi, i primi quattro appartenevano a soggetti perfettamente normali, specie per quanto riguarda l'apparato epatobiliare ed il sistema glicoregolatore; per gli altri due, era stata posta in precedenza la diagnosi clinica di colecistite cronica da pregressa infezione Ebertiana nel primo, e da probabile calcolosi nel secondo.

Osservazione II. — Ada P. Colecistografia col sistema Antonucci modificato: dopo 1/2 ora: riempimento iniziale; dopo ore 1, 3/4: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica (prelevamento ogni mezz'ora): Valore iniziale: 0,92; valore massimo: 2,30 (dopo ore 2, 1/2); ritorno al valore iniziale: 0,95 (dopo 4 ore).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di 80 gr. di zucchero: Valore iniziale: 0,85; valore massimo 2,10 (dopo 2 ore); ritorno al valore iniziale: 0,90 (dopo 4 ore).

Osservazione III. — Pietro C.

Colecistografia col sistema Antonucci modificato: Dopo 1 ora: riempimento iniziale; dopo 2 ore: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica (prelevamento ogni mezz'ora): valore iniziale: 0,82; valore massimo: 2,65 (dopo ore 2); ritorno al valore iniziale: 0,85 (dopo ore 4, 1/2).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di 80 gr. di zucchero: valore iniziale: 0,89; valore massimo: 2,10 (dopo 3 ore); ritorno al valore iniziale: 0,82 (dopo ore 3, 1/2).

Osservazione IV. — G. B.

Colecistografia col sistema Antonucci modificato: Dopo 1 ora: riempimento iniziale; dopo ore 2, 1/2: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica (prelevamento ogni mezz'ora): valore iniziale: 1,03; valore massimo: 2,90 (dopo ore 2); ritorno al valore iniziale: 0,96 (dopo ore 4).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di zucchero. Valore iniziale: 1; valore massimo: 2,35 (dopo 2 ore); ritorno al valore iniziale 1,03 (dopo ore 4, 1/2).

Osservazione V. — A. C.

Colecistografia col sistema Antonucci modificato: Dopo 1/2 ora tenue riempimento iniziale; dopo ore 1, 1/2: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica (prelevamento ogni mezz'ora): valore iniziale: 0,76; valore massimo: 3,10 (dopo ore 2, 1/2); ritorno al valore iniziale: 0,80 (dopo 4 ore).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di zucchero: Valore iniziale: 0,85; valore massimo: 2,85 (dopo 2 ore); ritorno al valore iniziale: 0,90 (dopo 3 ore).

Osservazione VI. — G. M.

Colecistografia col sistema Antonucci modificato: Dopo ore 1, 1/2: riempimento iniziale; dopo 3 ore: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica: (prelevamento ogni mezz'ora): valore iniziale: 1; valore massimo: 3 (dopo ore 2, 1/2); ritorno al valore iniziale: 1,02 (dopo ore 4, 1/2).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di zucchero: Valore iniziale 1; valore massimo 2,85 (dopo 2 ore); ritorno al valore iniziale: 0,96 (dopo ore 3, 1/2).

Osservazione VII. — L. K.

Colecistografia col sistema Antonucci modificato: Dopo ore 1, 1/2: riempimento iniziale: dopo 3 ore: riempimento massimo.

Curva glicemica praticata durante la prova colecistografica (prelevamento ogni mezz'ora): valore iniziale: 0,89; valore massimo: 2,90 (dopo ore 1, 1/2); ritorno al valore iniziale: 0,84 (dopo ore 3, 1/2).

Curva glicemica dopo la sola ingestione di zucchero: Valore iniziale: 0,96; valore massimo: 2,05 (dopo 2 ore); ritorno al valore iniziale: 0,90 (dopo ore 3, 1/2).

Riassumendo, i rilievi più importanti che si possono dedurre da queste mie ricerche sono i seguenti:

I) La curva iperglicemica determinata dalla associazione delle due sostanze, glucosio-tetraiodo, secondo il metodo Antonucci da me modificato, è più prolungata di quella derivante dall'ingestione del solo glucosio.

II) Somministrando glucosio e tetraiodo con le modalità suddette, la curva glicemica non subisce quell'iniziale e fugace caduta riscontrata da Antonucci, Zappalà, De Fermo e Foà, nei soggetti sottoposti all'esperimento con la sola iniezione endovenosa di tetraiodo.

III) Col metodo Antonucci, originale o modificato, l'inizio dell'opacamento radiografico della vescicola ed il suo massimo riempimento avvengono in un tempo in cui la curva glicemica è ancora nella fase ascendente od al suo acme.

IV) Provocando precocemente lo svuotamento della colecisti (alla 2-3 ora dall'ingestione della tetraiodo), questa, alla 7-8 ora si trova nuovamente ripiena di sostanza opaca, permettendo così al radiologo che già ne ha stu-

diato le fasi di riempimento e di svuotamento, di somministrare pasto opaco al paziente ed osservare nella stessa giornata i rapporti della colecisti col bulbo duodenale (e volendo anche col colon, mediante un clisma opaco).

Il rinnovato riassorbimento della tetraiodofenolftaleina dall'intestino, e quindi il suo duplice (e se vogliamo molteplice) passaggio dal circolo entero-epatico è oggi nozione già acquisita. Sandström ha infatti dimostrato per primo che esaminando pazienti cui sia stata somministrata la tetraiodo si può trovare la vescicola ripiena di sostanza opaca fino al quarto giorno susseguente. Il fatto si esplica per due ragioni: 1° in virtù della lenta eliminazione di tutti i composti ftaleinici dall'organismo; 2° perchè la tetraiodo viene eliminata con la bile, la quale, essendo capace di combinarsi nell'intestino con elementi scarsamente solubili e facilmente dializzabili, attraversa con questi la mucosa intestinale ed entra così nuovamente nel circolo entero-epatico.

In base a queste nozioni Sandström ha ideato un nuovo metodo di somministrazione del sale iodico che consiste nel propinare al paziente la tetraiodo in dosi maggiori, ma frazionate, e distribuite nei primi due giorni che precedono la ricerca; così facendo, egli ha ottenuto il vantaggio sul Graham di ricavare immagini radiologiche dotate d'una opacità particolarmente intensa.

Non mi soffermo sui vantaggi del metodo Antonucci da me modificato su questo di Sandström, poichè è troppo patente la superiorità del primo: a parte il vantaggio della precocità dell'immagine, questo, per la rapida e massiva eliminazione della sostanza, permette anche di ridurre la dose usuale, mentre quello tende ad aumentarla.

I dati riassunti nei primi tre comma si prestano a considerazioni di qualche interesse. Innanzi tutto dimostrano che la fugace azione ipoglicemizzante della sola tetraiodo è annullata dall'associazione glucosio-tetraiodo e che quindi i fenomeni morbosi denunciati da Lollini in tutti i cinque casi su cui ha sperimentato il metodo Antonucci, non sono certo da imputarsi ad ipoglicemia, come egli crede, basandosi sulla sola sintomatologia clinica.

Circa poi l'interpretazione del meccanismo d'azione del glucosio nel determinismo della più rapida eliminazione della tetraiodo di cui abbiamo fatto cenno in principio, riferendo le ipotesi di Antonucci e di Lucchese, due fatti emergono dalle mie ricerche che meritano essere messi in rilievo, poichè sembrano in contrasto con una delle due interpretazioni: quella dell'Antonucci.

Di fatto, vediamo che praticando la glicemia ogni mezz'ora dopo la semplice ingestione di 80 gr. di zucchero e dopo la stessa quantità di zucchero più l'iniezione endovenosa di tetraiodo, delle due curve, la seconda, è spesso un po' più elevata, ma certo sempre più prolungata della prima.

Inoltre notiamo un'altro fatto: Col metodo Antonucci il massimo opacamento della colecistiti si ha in genere alla seconda ora, quando cioè la curva glicemica ha raggiunto o sta per raggiungere il suo massimo. Se fosse lo zucchero che « aumentando improvvisamente il tasso glicemico, fornisce alla tetraiodo una quantità ingente di glucosio sul quale può fissarsi e dal quale può essere trasportata al fegato » (Antonucci), noi dovremmo invece constatare un certo parallelismo tra la fase crescente del riempimento della colecisti e quella decrescente della curva glicemica.

La stessa incongruenza di fatti la rileviamo riferendoci alla glicemia sperimentale con e senza tetraiodo, e cioè troviamo un'iperglicemia più pro-

lungata dopo lo zucchero associato alla tetraiodo che non dopo il solo zucchero, quando invece, per il solo fatto che la maggior parte della bile iodata viene eliminata precocemente rispetto alla durata dell'iperglicemia, la curva più breve dovrebbe essere quella determinata dall'associazione dello zucchero con la tetraiodo.

Stando così le cose, per sostenere la concezione dell'Antonucci, bisognerebbe ammettere che lo zucchero legandosi alla tetraiodo la trasporti al fegato senza subire la trasformazione in glicogeno e quindi essere trattenuto, ma torni in circolo, per poi a distanza di poco tempo essere a sua volta elaborato e fissato. Non è chi non comprenda come questa interpretazione sia artificiosa ed assai difficile a sostenersi.

Queste obbiezioni se pure possono sembrare insufficienti a scuotere la concezione geniale dell'Antonucci, non apportano però nuovi elementi per avvalorare sperimentalmente quella di Lucchese che resta quindi in attesa di conferma dimostrativa.

Da tutte queste ricerche e discussioni un fatto resta inattaccabile e cioè che il fenomeno della rapida eliminazione della tetraiodo si accompagna sempre ad un'iperglicemia. Iperglicemia che, sia dall'esito delle mie ricerche, che di quelle di Stefanini ed Antonucci praticate colle sostanze coloranti, ha l'aspetto di essere un segno rivelatore di un fenomeno endogeno assai complesso esplicantesi con un aumento dell'attività escretrice del fegato.

Interessante è il referto radiografico del caso n. 7, nel quale, col metodo rapido, sono riuscito ad ottenere una discreta ombra colecistografica, allorquando il Graham classico aveva dato un reperto completamente negativo. Tale fatto può essere spiegato ammettendo un'alterazione del potere di concentrazione della vescicola, che è un elemento importantissimo della colecistografia col metodo di Graham endovenoso.

Infatti, con questa tecnica, la bile cistica impiega 8-10 ore a raggiungere la percentuale necessaria in contenuto iodico, per il lento e continuo afflusso di bile epatica scarsamente iodata, ed il contemporaneo riassorbimento di acqua e di sali che continua fino a che la parte solida biliare ha raggiunto il 20% circa di concentrazione (Roux e Mac Master). Se l'epitelio della mucosa cistica è distrutto e le pareti sono anfrattuose e mal distendibili, perchè sclerotiche, si comprende facilmente come questo procedimento avvenga assai male e come la bile epatica ivi giunta, per la deficiente concentrazione non possa determinare l'ombra negativa sul radiogramma.

Nel caso invece della colecistografia rapida, poichè abbiamo visto che essa dipende non tanto dal potere di assorbimento delle pareti cistiche, quanto dall'alta percentuale di iodio che la bile epatica contiene, si comprende anche qui agevolmente, come in particolari condizioni di pervietà del cistico e di capacità di svuotamento della colecisti sotto lo stimolo dei rossi d'uovo, che, come ho detto descrivendo la tecnica da me adottata, è sempre vantaggioso far ingerire qualche ora prima di somministrare lo zucchero e la tetraiodo, si possa più facilmente ottenere un'ombra radiografica tenue ed a contorni imprecisi nelle colecisti in cui è fortemente alterato il potere riassorbente della mucosa.

Tuttavia non credo si possa senz'altro dedurne da ciò alcuna norma pratica a vantaggio del metodo nella interpretazione della colecistografia in campo patologico, tanto più che non sono ancora bene definiti i rapporti che intercorrono tra la capacità di assorbimento della vescicola e la strut-

tura anatomica. Lollini, infatti, riferisce che non sono poche le osservazioni di casi in cui il potere di concentrazione della colecisti era risultato fortemente diminuito od abolito all'indagine colecistografica, mentre poi il controllo operatorio ed istologico dimostrò la perfetta integrità dell'organo.

In altri casi invece (e questi pare siano i più), sembra che l'esistenza di estese alterazioni macro e microscopiche della colecisti siano compatibili con un'ottima capacità di assorbimento. Antonucci porta a proposito una statistica di 31 casi esaminati col suo metodo rapido e poi da lui operati, nei quali ha notato che mentre col Graham comune endovenoso si può ottenere un discreto riempimento della colecisti, grazie al lento processo di addensamento della bile iodata, ed al conservato potere di concentrazione delle pareti cistiche, col suo metodo, l'afflusso rapido e massivo della bile epatica fortemente iodata, associato alla mancanza o diminuzione di elasticità del cistico e delle pareti vescicolari, determina una maggiore difficoltà all'opacamento della cistifellea.

Egli conclude affermando che la mancanza di riempimento della colecisti col suo metodo, è un dato assai più costante nelle colecistiti e quindi più decisivo per affermare che la vescicola è malata.

La mia osservazione se pure dimostra che può avverarsi anche il contrario, che cioè col metodo Antonucci si può ottenere una colecistografia positiva quando quello di Graham aveva dato risultato negativo, non è certo sufficiente ad infirmare la regola che Antonucci pone sulla base di sì larga esperienza. Ulteriori ricerche stabiliranno con quale percentuale si avverino i casi simili a quello da me osservato.

Infine, considerando l'eventualità che i disturbi riscontrati da qualche autore col metodo Antonucci potessero essere in dipendenza di un abbassamento del limite fisiologico di tolleranza del sale iodico, causato dal rapido e massivo apporto di esso al fegato, ho ripreso lo studio della tossicità della tetraiodo, sperimentando con le nuove modalità di somministrazione.

Sono partito dalle esperienze di Graham e di tutta la sua scuola da una parte, e di Ottemberg e Bramson dall'altra, le quali dimostrano concordemente che 30 ctg. di tetraiodo per chilo, somministrati secondo il comune metodo endovenoso, costituiscono per l'animale da esperimento la dose minima mortale in un tempo relativamente breve. Gli autori summenzionati hanno dimostrato che tale dose produce estese lesioni degenerative e necrotiche del fegato, mentre dosi di 20-25 ctg. producono soltanto alterazioni leggere e reversibili.

Praticando queste stesse ricerche con dosi di 20, 25, 30 ctg. di tetraiodo per chilo nel coniglio, mediante la somministrazione comparativa del sale sciolto in acqua bidistillata ed in soluzione glucosata al 40 %, non ho notato differenze di tolleranza clinica di qualche entità su tre coppie di conigli dello stesso peso e della stessa nidiata.

Infatti, tanto nel coniglio iniettato con tetraiodo sciolta in acqua bidistillata che in quello iniettato con tetraiodo sciolta in soluzione glucosata, la morte è avvenuta pressapoco nello stesso tempo (dopo un'ora circa), mentre gli altri che hanno sopravvissuto non hanno mostrato differenze particolarmente differenziabili.

Anche le ricerche istologiche praticate sui fegati dei due conigli morti in seguito alla dose maggiore di tetraiodo hanno messo in evidenza estese lesioni a tipo degenerativo e necrotico senza che, dall'entità di queste, sia stato possibile formulare alcun giudizio comparativo.

Per gli altri conigli trattati con dosi di 20 e 25 ctg. e sacrificati dopo vari giorni, mentre in quelli iniettati con la tetraiodo sciolta in acqua distillata ho riscontrato soltanto leggere lesioni del citoplasma, costituite essenzialmente da rigonfiamento torbido ed aspetto vacuolare del protoplasma, con distruzione del nucleo, in quelli invece nei quali la stessa quantità di tetraiodo era stata sciolta in soluzione glucosata, ho trovato necrosi sparse qua e là, e numerose cellule isolate a nucleo fortemente idropico.

Questi dati portano a ritenere che effettivamente col metodo Antonucci si abbassi, se pure non eccessivamente, il limite di tossicità della tetraiodo, e poichè, in realtà, questa tecnica dà nella maggioranza dei casi un'immagine colecistografica assai più densa e contrastata di quella di Graham, ritengo sia prudente attenersi a dosi leggermente inferiori a quelle comunemente usate (gr. 2.50 invece di 3), per arrecare al paziente il minor danno possibile.

RIASSUNTO.

L'A. mediante ricerche biochimiche e sperimentali sull'uomo e sul coniglio ha cercato di interpretare l'intimo meccanismo della « colecistografia rapida dell'Antonucci » ed è giunto alla conclusione che molto probabilmente la rapida eliminazione della tetraiodo avviene per un'iperattività della cellula epatica e che tale tecnica abbassa sensibilmente nell'animale da esperimento il limite di tossicità del sale iodico.

Egli inoltre propone una modificazione al metodo che lo rende praticissimo ed innocuo, consistente nella semplice somministrazione orale di 80 gr. di zucchero tre quarti d'ora prima della usuale iniezione endovenosa della tetraiodofenolftaleina.

N.B. — Nel momento stesso in cui stavo per spedire il manoscritto alla tipografia, ho letto sul numero di luglio della Riv. di *Radiol.* e *Fisica Medica*, uscito il 31 agosto, una nota preventiva del dott. Lovisatti, il quale ha modificato il metodo Antonucci in maniera pressapoco simile a quella da me proposta e sperimentata durante tutto quest'anno scolastico nel Gabinetto Radiologico della nostra Clinica. Lungi dall'idea di competizioni prioristiche sono lieto che i risultati del Lovisatti collimino perfettamente coi miei.

Roma, 4 settembre 1932.

BIBLIOGRAFIA.

1. ANTONUCCI C. *Colecis'ografia rapida ed epatografia con mezzi di contrasto.* Policlinico, Sez. Prat., n. 1, gennaio 1931.
2. ID. *Tecnica della colecistografia rapida.* Policlinico, Sez. Med., n. 17, aprile 1931.
3. ID. *Il mio metodo di colecistografia rapida nello studio di casi patologici.* Riv. di radiol. Med., vol. VI, 1931.
4. ID. *La cholécystopraghie rapide.* La Presse Méd., n. 50, 22 Juin, 1932.
5. BARBERA G. e CAPUA A. *Considerazioni cliniche e radiologiche sulla funzionalità dello sfintere di Oddi e sui metodi di colecistografia del Graham e dell'Antonucci in individuo portatore di fistola biliare.* Policlinico, Sez. Chir., n. 5, 1931.
6. COLLENS W. S., GOLDZIEHER M., KOSTER H. *Ricerche sul modo d'azione delle iniezioni intravenose di glucosio.* Klin. Woch., n. 13, 28 marzo 1031.
7. DE FERMO e FOÀ. Atti Società Piemontese di Chirurgia, seduta dic. 1931.
8. LOLLINI M. *L'importanza dell'indagine colecistografica nella diagnosi delle colecistopatie.* La Radiol. Med., fasc. 3, 1932.
9. LUCCHESE G. *Sulla colecistografia rapida.* L'Ospedale Maggiore, n. 5, maggio 1932.
10. PAVEL I., MILCOU ST. M. et TANASESCO A. M. *Recerches expérimentales sur l'hépatographie.* Archiv. des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, n. 8, 1930.
11. STEFANINI. *Un nuovo metodo di colecistografia rapida.* XXXVIII Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Bari, ottobre 1931.
12. ZAPPALÀ G. *Modificazioni del tasso glicemico dopo iniezioni endovenose di tetraiodofenolftaleina e loro significato.* Policlinico, Sez. Chir., luglio 1932.

III.

POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - IV PADIGLIONE.
Primario: Prof. A. MILANI.

Sui criteri di curabilità dell'ascite nei cirrotici

per il dott. MARIO TRIPODI, aiuto.

È oggi ammesso come un fatto dimostrato che nelle malattie di fegato esista un disturbo importante del ricambio dell'acqua e che lo sviluppo stesso dell'ascite nelle cirrosi sia essenzialmente dovuto alla ritenzione acquosa e secondariamente, come causa localizzatrice, all'ostacolato circolo portale (Abrami-Wallich).

La disfunzione della cellula epatica, modificando l'equilibrio delle albumine sanguigne e di conseguenza la tensione osmotica delle proteine nel sangue circolante e nei tessuti, determina l'edema, clinicamente o non appariscente, di cui l'ascite non è che una localizzazione.

La fisiologia dimostra infatti che la legatura graduale dei rami della porta nei cani non è sufficiente a determinare l'ascite, mentre la ritenzione idrica in affezioni epatiche, in cui il circolo portale non rimane affatto turbato, è messo in evidenza da numerose ricerche sperimentali.

La ritenzione idrica, se (come normalmente accade negli itteri), non è dimostrabile clinicamente attraverso l'edema dei tessuti, può esser messa ugualmente in evidenza, oltre che con la prova dell'acqua di Volhard e del Novasurol (Pollitzer e Stolz), con il cosidetto « test » di Aldrich e Mc. Clure consistente nella formazione di un pomfo, mediante l'iniezione intradermica di 0.10 cc. di soluzione fisiologica all'8%. Il tempo di assorbimento del pomfo nella cute edematosa è molto più breve che nella cute normale e inoltre la velocità di scomparsa del rilievo pomfoide è notevolmente accelerato non solo nelle regioni edemizzate, ma anche in zone cutanee nelle quali gli edemi non sono affatto apprezzabili.

Per quanto i pareri siano molto controversi circa il valore clinico diagnostico e prognostico da assegnare alla prova di Aldrich e Mc. Clure, data la non concorde interpretazione del meccanismo di riassorbimento del pomfo, pure la maggior parte degli AA. considera detta prova come un « test » denotante l'idrofilia dei tessuti e la rapida o ritardata scomparsa del pomfo come il risultato di una maggiore o minore affinità dei colloidi per l'acqua.

Accettando questa prova come un testimone decisivo in favore della preponderanza del fattore tissulare nella fisiopatologia di un edema, noi ci siamo proposti di utilizzarla nello studio della curabilità delle asciti nelle cirrosi epatiche.

A tutti è noto come di fronte al più gran numero di asciti che presentano un decorso progressivo e fatale, altre ve ne sono che si dimostrano curabili e suscettibili di andare verso una transitoria o definitiva guarigione. Queste asciti curabili sono generalmente del tipo delle cirrosi ipertrofiche. Era opinione di Dieulafoy ed è ammesso quasi come dogma da Chauffard che la guarigione è l'estrema eccezione nelle cirrosi atrofiche, mentre è la regola in quelle del tipo ipertrofiche. Tuttavia vi sono casi, e la letteratura ne cita numerosi, di cirrosi atrofiche, anche in periodo molto avanzato, arrivate a guarigione. Di fronte a questi casi altri ve ne sono che, convenientemente trattati, presentono lunghi periodi di tregua, ed altri ancora,

che naturalmente sono i più numerosi, i quali squisitamente risentono dell'azione dei diuretici mercuriali, senza però mai che si giunga al completo prosciugamento dell'ascite.

Come mai questa diversa evoluzione delle asciti e questo loro diverso comportamento di fronte agli stessi agenti terapeutici? Perchè alcune asciti retrocedono ed altre evolvono implacabili fino all'esito fatale? La questione potrebbe apparire oziosa dopo i mirabili studi di Dieulafoy e quelli successivi di Hanot, Gilbert, Kann, Chauffard e N. Fiessinger, se oggi la pato-

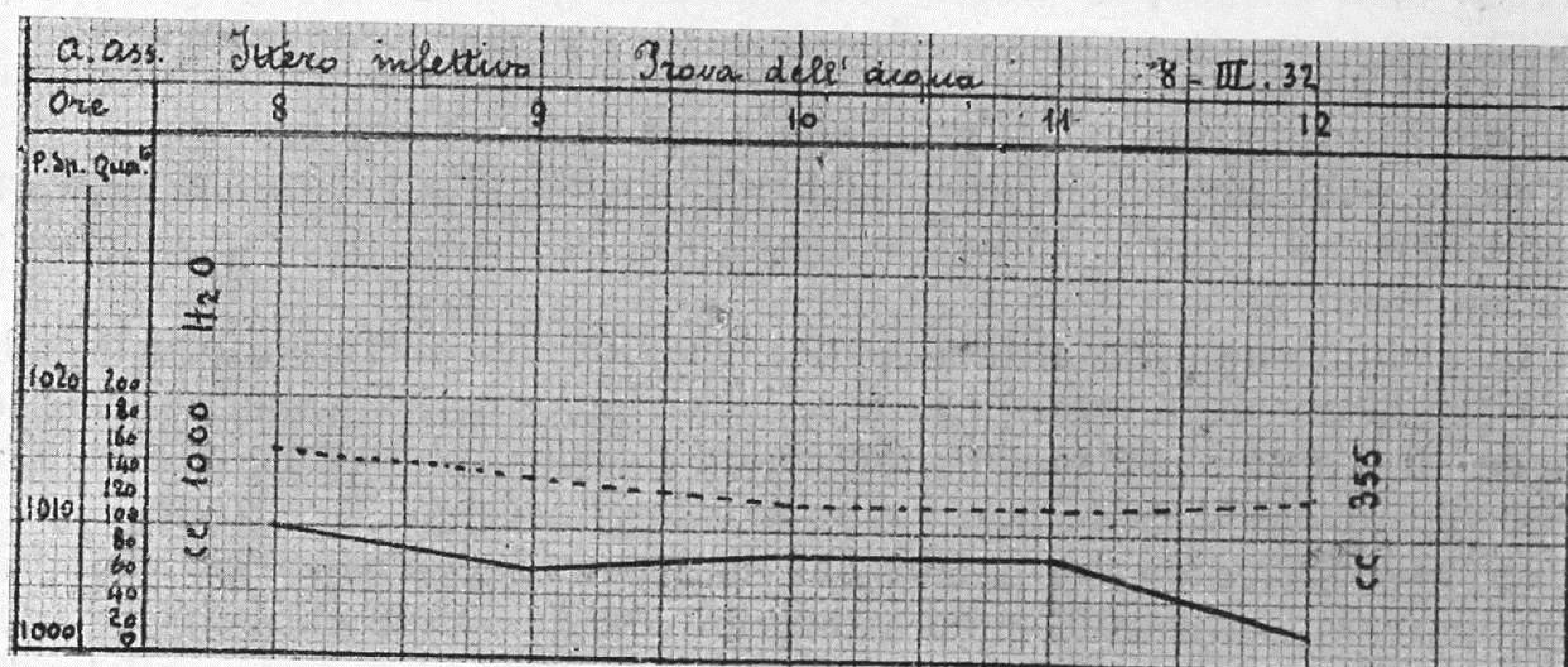


Fig. 1.

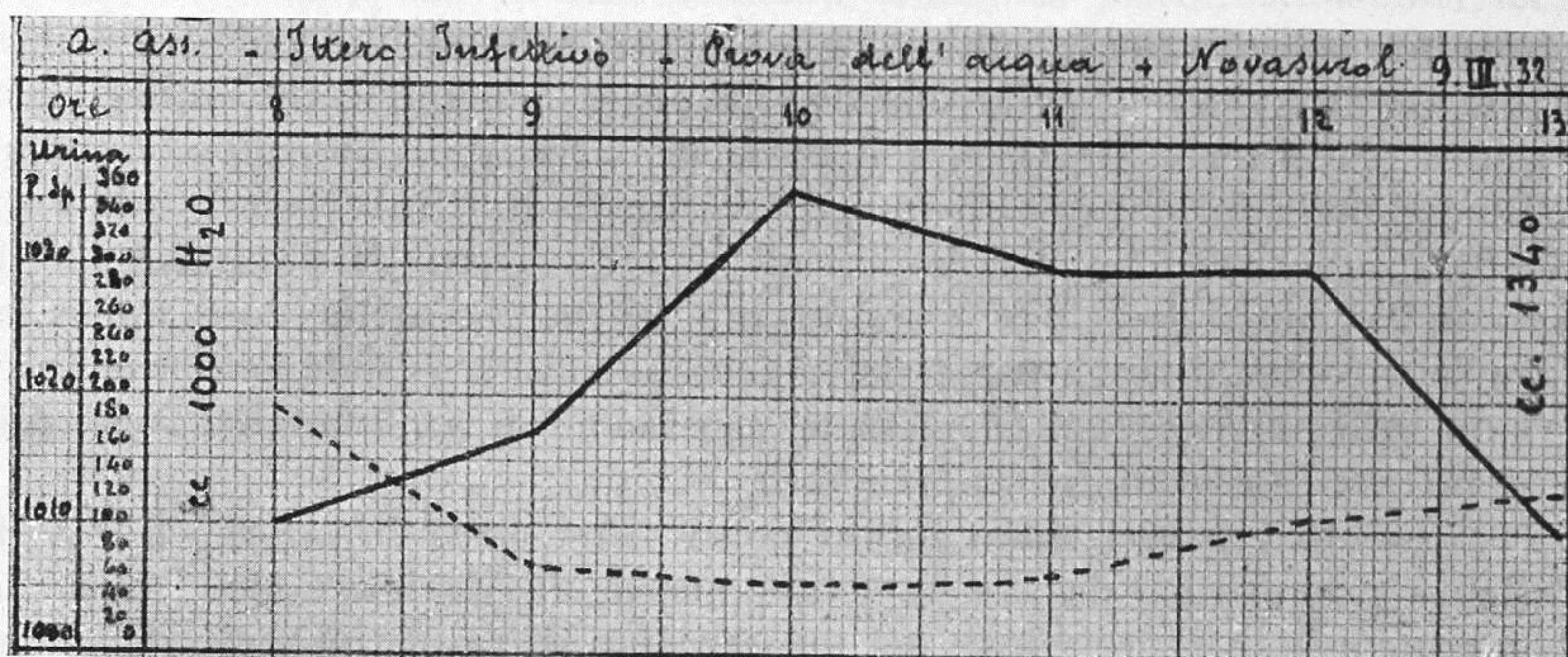


Fig 2.

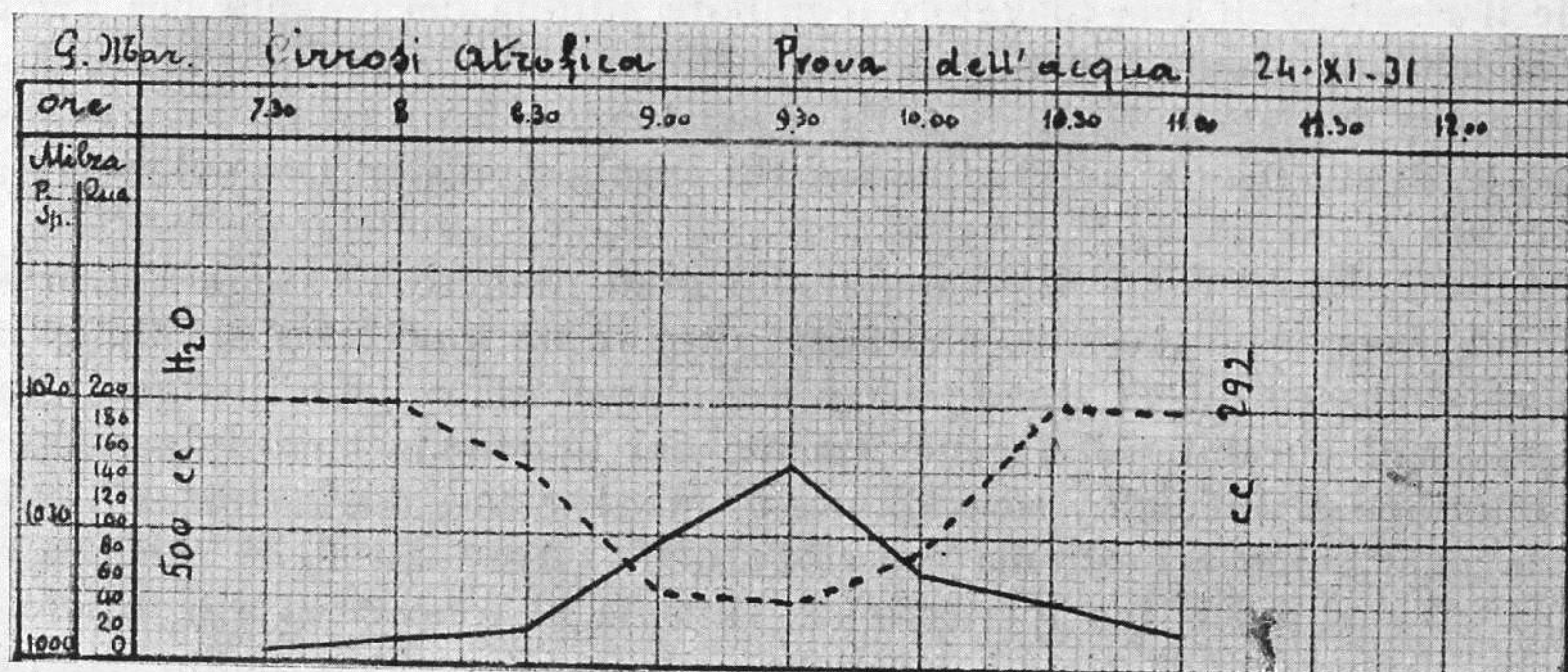


Fig. 3.

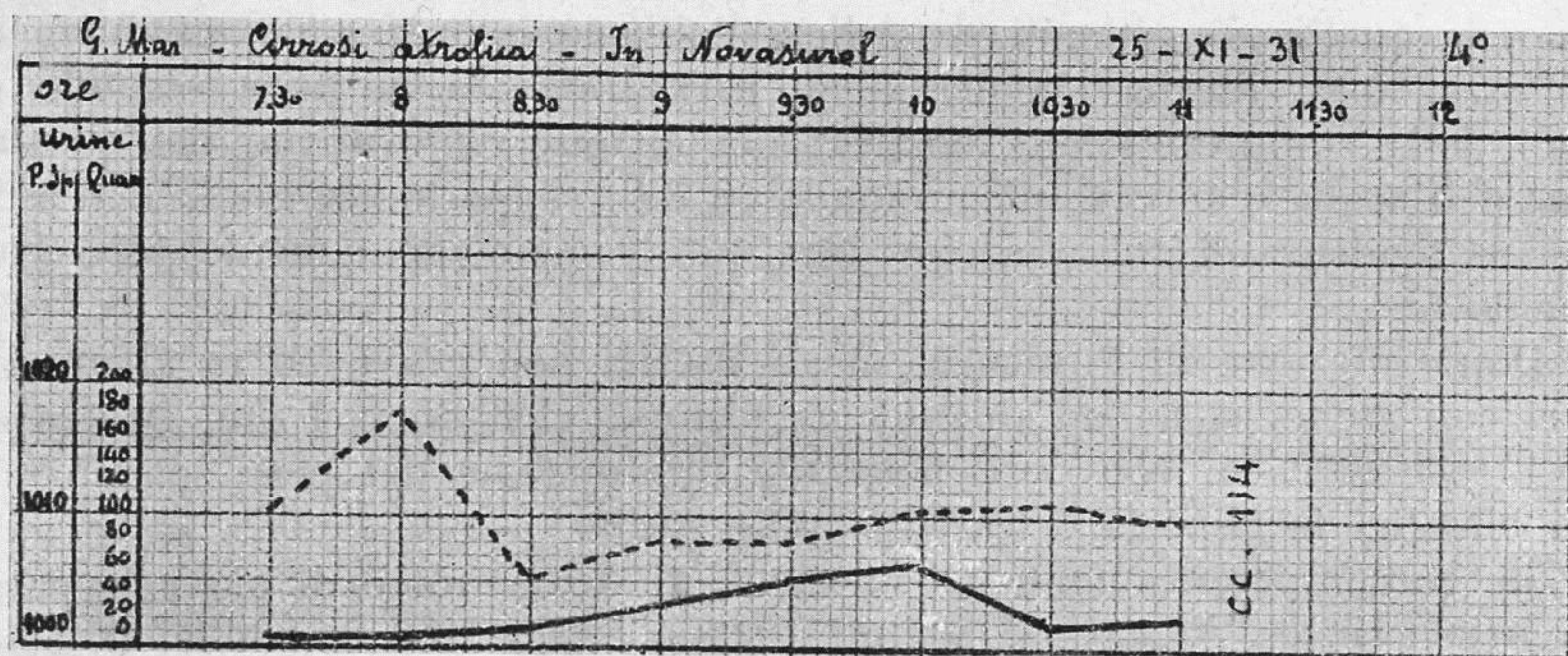


Fig. 4.

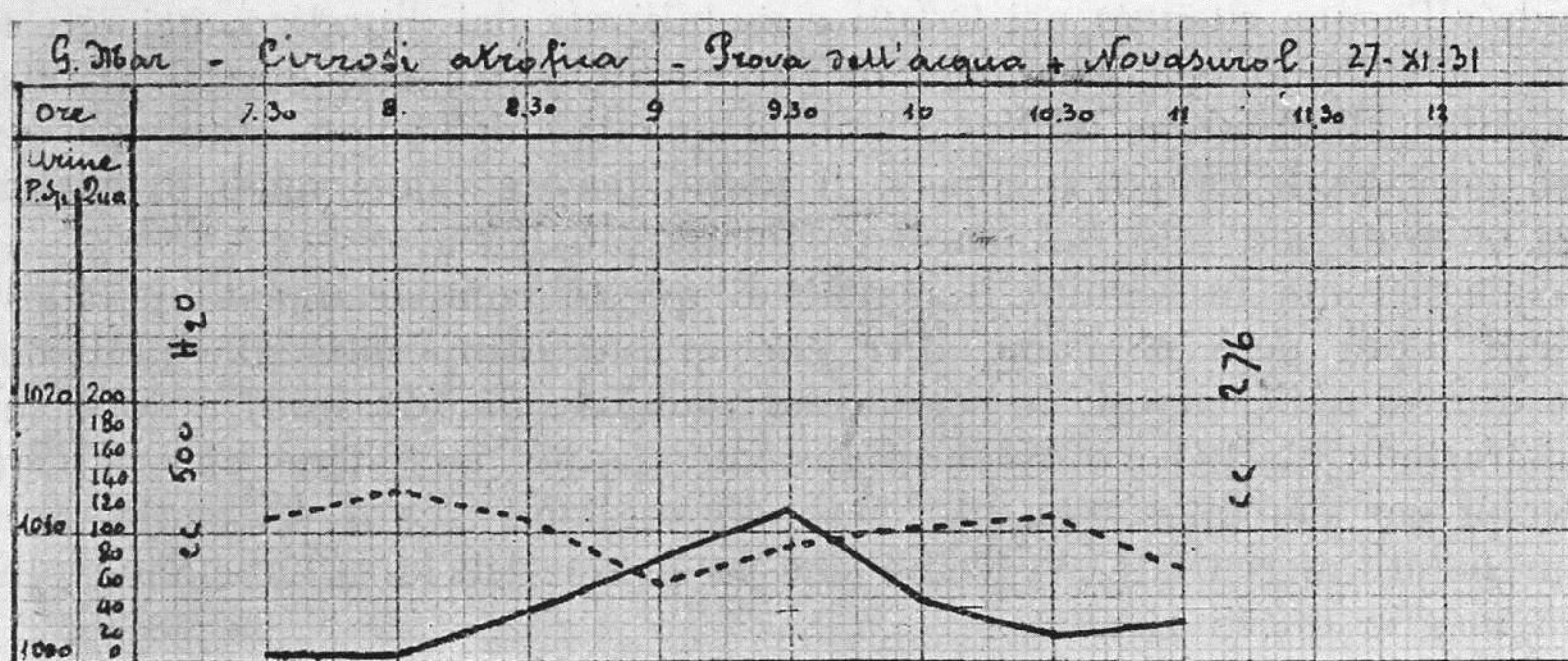


Fig. 5.

genesi delle asciti non avesse subito un profondo cambiamento. All'azione preponderante, sufficiente e necessaria dell'ipertensione portale, dimostrata da Gilbert e dai suoi allievi ed accettata da quasi tutti gli AA. si è sostituita oggi, come già abbiamo detto, la teoria dell'alterazione primordiale del ricambio idrico, per opera della lesa funzione della cellula epatica. Per cui le teorie che facevano dipendere la curabilità delle asciti nei cirrociti dal grado dell'ipertrofia epatica compensatrice in rapporto al processo di sclerosi, grazie alla quale i territori epatici cirrotici sarebbero compensati dai territori di nuova formazione (Dieulafoy), o dall'indole stessa del fattore etiologico, (alcool, tubercolosi, lues), causa a un tempo per certi AA. e della cirrosi e dell'ascite, debbono oggi andar soggette a revisione.

Limitando tuttavia la questione in limiti più modesti, noi ci siamo sopratutto domandato perchè l'azione dei diuretici mercuriali correntemente adoperati nella terapia delle asciti, differisse da cirrotico a cirrotico, provocando negli uni un'abbondante diuresi, negli altri una scarsa od affatto mancante risposta. Ed abbiamo pensato che alla risoluzione del quesito potesse utilmente servirci, in associazione alla prova dell'acqua e del Novasurol, il saggio dell'idrofilia dei tessuti, attuato mediante la prova di Aldrich e Mc. Clure, in modo da stabilire in che rapporto fosse l'idrofilia cutanea con le turbe del ricambio idrico, e se, dal comportamento relativo dell'idrofilia cutanea e dei diuretici mercuriali, si potesse risalire al meccanismo di azione di quest'ultimi.

Per ciò che riguarda la prova dell'acqua i nostri risultati non differi-

scono da quelli già ottenûti da Adler, Pollitzer e Stolz e pi recentemente da Pozzi. Negli itterici l'acqua viene parzialmente ritenuta a secondo del grado della compromissione epatica; nei cirrotici il disturbo dell'eliminazione dell'acqua è ancora più profondo ed è in rapporto col grado dell'ascite e con la tendenza di questa a riprodursi più o meno rapidamente dopo svuotamento.

Dopo iniezione di Novasurol, negli itterici non gravi, ed in alcuni cirrotici con ascite, si ha un'abbondante diuresi, che, dopo 4 ore, supera anche i 1500-2000 cc. con corrispondente diminuzione del peso specifico; in altri cirrotici la risposta è scarsa o quasi nulla.

Se, contemporaneamente all'iniezione di Novasurol o di altro preparato mercuriale (p. es. Neptal), si somministrano 500 o 1000 cc. di H_2O, si osserva che, mentre negli itterici si ha, nelle 4 ore successive, oltre una totale eliminazione dell'acqua ingerita, una eleminazione di lusso che corrisponde all'acqua ritenuta nei tessuti e mobilizzata dal diuretico, nei cirrotici invece, a secondo che reagivano in precedenti prove con diuresi ottima o scarsissima all'iniezione di Novasurol, la quantità dell'acqua eliminata nello stesso periodo di tempo, o supera di molto poco i valori medi di eliminazione ottenuti con solo Novasurol o rimane più bassa.

Spiegheremo in seguito il perchè di questo comportamento paradosso.

Fin d'ora però possiamo dire che questo comportamento particolare della diuresi nelle cirrosi, in seguito ad iniezione di Novasurol e dopo somministrazione di H_2O e Novasurol insieme, fanno escludere che il fegato partecipi per suo interessamento, secondo vogliono alcuni AA., alla diuresi da preparati mercuriali. Vedremo che la prova dell'idrofilia cutanea integrerà meglio questi risultati.

Noi abbiamo saggiata quest'ultima da sola e dopo 2 ore dall'iniezione di un diuretico mercuriale. L'abbiamo saggiata anche in asciti non di natura cirrotica, (tumori o tubercolosi). Abbiamo scelto indifferentemente la cute dell'addome o quella del dorso, per evitare distretti cutanei eventualmente coinvolti in fenomeni da stasi.

Abbiamo considerato da 60 a 90 m' il tempo medio normale di assorbimento della vescicola di edema.

Negli itterici questo tempo, come già risulta dall'esperienza di altri AA., è fortemente diminuito: esso va dai 25 ai 60 m'.

Nei cirrotici invece si ha un tempo normale di assorbimento o un più o meno forte ritardo, a secondo del volume e della curabilità dell'ascite. Il ritardo massimo di assorbimento (130-140 m') l'abbiamo avuto in cirrotici con forte ascite, che risentivano molto scarsamente o niente affatto l'azione dei diuretici mercuriali, e che dovevano essere meccanicamente svuotati fino a 5-6 volte nello spazio di un mese. Tempi normali, o aumentata velocità di riassorbimento, li abbiamo invece osservati in asciti facilmente influenzabili dalla terapia mercuriale e con scarsa tendenza alla riproduzione

Abbiamo inoltre osservato un tempo normale di riassorbimento del pomfo e nel più dei casi, un tempo nettamente accelerato nelle asciti da tumore endoaddominale e nelle asciti tubercolari.

Sotto l'azione dei diuretici mercuriali la velocità di riassorbimento della vescicola di edema si è comportata nei cirrotici non diversamente che negli individui normali; la sua diminuita velocità di assorbimento è stata cioè proporzionale all'intensitità della diuresi.

A maggior chiarimento diamo in un quadro schematico alcuni dei dati raccolti:

MALATTIA	Tempo normale di assorbimento della vescicola di edema da 60 a 90 m'				
	Tempo di assorbimento della vescicola di edema	Tempo di assorbimento vesc. edema dopo Novasurol	Diuresi dopo 500 cc. di H_2O (in 4 ore)	Diuresi dopo Novasurol	Diuresi dopo 500 cc. di H_2O e Novasurol
1° Ittero infettivo benigno	30 m'	45 m'	cc. 360	cc. 1050	cc. 1450
2° Ittero infettivo benigno	45 »	55 »	» 350	» 1300	» 1750
3° Ittero infettivo di media gravità	40 »	55 »	» 200	» 1150	» 1580
4° Cirrosi atrofica con ascite improsciugabile	140 »	140 »	» 110	» 550	» 500
5° Cirrosi atrofica meno grave	100 »	105 »	» 250	» 850	» 900
6° Cirrosi curabile	50 »	75 »	» 350	» 1490	» 1650
7° Cirrosi curabile	45 »	50 »	» 280	» 1200	» 1280
8° Cirrosi epatica meno curabile	65 »	65 »	» 250	» 950	» 980
9° Cirrosi grave	130 »	130 »	» 210	» 425	» 400
10° Cirrosi grave	95 »	90 »	» 150	» 520	» 580
11° Ascite da tumore addominale	55 »	45 »	» 520	» 900	» 1200
12° Ascite tubercolare	40 »	45 »	» 480	» 850	» 1100

Dalle esperienze condotte possiamo trarre come prima conclusione che nei cirrotici all'inizio, ove non si associno altri fattori generali e locali capaci di provocare edema esiste un tempo leggermente accelerato o normale di assorbimento del pomfo, che fa riscontro all'acceleramento cospicuo che si verifica negli itteri e nelle epatiti allo stato precirrotico. La scomparsa del pomfo subisce inoltre un ritardo più o meno notevole sulla norma, nelle cirrosi con fegato atrofico e con ascite poco o niente influenzabile dai diuretici mercuriali.

La prova di Aldrich e Mc. Clure mette cioè in evidenza uno spiccato aumento dell'idrofilia cutanea negli itterici, una idrofilia cutanea in leggero aumento o normale nelle cirrosi con ascite curabile, ed una idrofilia cutanea nettamente diminuita nelle cirrosi gravi con ascite cospicua ed improsciugabile.

Come spiegare questo differente comportarsi dell'idrofilia cutanea in malattie che interessano parimente, sebbene in diverso grado, la funzione della cellula epatica?

Non è possibile dare una risposta senza risalire per un momento alla patogenesi degli edemi. La forza, dice, Achard, che determina la ritenzione idropica è come allo stato normale una « risultante ». Se il sangue fosse acqua pura, la sola forza in giuoco per lo scambio dei liquidi tra sangue e tessuti, sarebbe la pressione idraulica nei capillari. Ma la concentrazione dei cristalloidi e la pressione osmotica delle proteine che costituiscono i colloidi

del plasma, sono altrettante forze che si oppongono all'effetto della pressione idraulica. L'equilibrio di queste forze regola lo scambio normale dei liquidi tra sangue e tessuti. Allo stato patologico l'elevazione della pressione capillare determina la maggior parte degli edemi del tipo meccanico. Mentre l'abbassamento della concentrazione delle proteine nel sangue, a sua volta conseguenza di innumerevoli cause, determina gli edemi del tipo epatico o renale. In Clinica la cômbinazione di questi effetti elementari rimane tuttavia la causa più frequente della formazione degli edemi.

Il fegato, a cavallo com'è sulla circolazione portale e sulla circolazione generale, costituisce una barriera contro la invasione dell'acqua proveniente dall'intestino e che tende a fare irruzione nel circolo generale. Probabilmente in condizioni normali, come hanno potuto dimostrare Arey e Simonds nei carnivori, questa barriera ha un substrato anatomico, rappresentato da qualche cosa come una specie di sfintere delle vene sopraepatiche. Comunque la realtà fisiologica di questa barriera epatica è stata bene messa in evidenza dalle ricerche farmacodinamiche di Pick e suoi collaboratori. Si può allora immaginare che allo stato patologico il fegato abbia perduto il privilegio di far da serbatoio all'acqua proveniente dall'intestino e necessaria ai bisogni dell'organismo. L'acqua passerebbe in circolo, senza più intermittenze, aumentando la pressione idrostatica capillare e contribuendo, in associazione alle turbe dell'equilibrio oncotico di cui abbiamo detto, alla formazione degli edemi.

Questa associazione di due cause entrambi efficienti nella costituzione degli edemi negli ammalati affetti da lesioni della cellula epatica e negli stati precirrotici diviene sempre pù impossibile a mano a mano che il fegato si avvia verso la cirrosi. Per lo strozzamento dei rami della porta nel progrediente tessuto di sclerosi, viene a poco a poco a costituirsi una barriera al passaggio dell'acqua dall'intestino nel circolo generale, donde impoverimento della parte acquosa del sangue e progressiva discesa della pressione idrostatica capillare. Verrebbe così ad istituirsi un nuovo equilibrio tra pressione oncotica e pressione idrostatica capillare; per cui la diminuita pressione oncotica troverebbe ora un compenso, agli effetti del meccanismo di formazione degli edemi, nella diminuzione parallela della pressione sanguigna. Conseguenza ne è il riassorbimento degli edemi e la possibile graduale disidratazione dei tessuti, se, per l'ulteriore discesa della pressione idrostatica capillare, la tensione osmotica delle proteine sanguigne viene relativamente ad elevarsi.

È noto infatti come nei cirrotici la pressione sanguigna si abbassi col progredire dell'ipertensione portale e come la tumidezza diffusa dei tessuti ceda il posto, coll'istituirsi di una ascite abbondante e improsciugabile, ad uno stato di secchezza della cute e ad una magrezza talvolta impressionante del torace e degli arti. A meno che edemi di altra origine, cardiaci sopratutto, non mutino fisionomia al quadro clinico.

Quanto abbiamo detto dà ragione del comportarsi differente dell'idrofilia cutanea nei semplici stati di insufficienza epatica (itteri, stati precirrotici) e nelle cirrosi. L'idrofilia cutanea, aumentata negli itterici e negli stati precirrotici, diminuisce a mano a mano che il fegato diviene più atrofico e costituisce l'indice della progressiva disadratazione che i tessuti subiscono a causa del sempre più ostacolato passaggio di liquido dal sistema portale nel circolo generale.

Altra conclusione che dal nostro studio possiamo trarre è che l'azione del Novasurol nei cirrotici non sembra possa esplicarsi direttamente sul fe-

gato, come vogliono alcuni AA. (Pollitzer e Holz, Benedetti, ecc.) attraverso un'ipotetica inibizione sul tono di chiusura delle vene sopraepatiche.

Se così fosse, l'azione del Novasurol nei cirrotici, dopo ingestione di acqua, dovrebbe dimostrarsi altrettanto efficace che negli edemi latenti degli itterici. Abbiamo documentato (vedi grafiche) come nei cirrotici, specie in quelli con ascite improsciugabile, la diuresi dopo iniezioni di Novasurol e ingestione di una certa quantità di acqua, non sia più abbondante o si dimostri addirittura inferiore di quella ottenuta dopo solo iniezione di Novasurol. E ciò in contrario con quanto generalmente accade negli itterici. È evidente che nei cirrotici l'acqua è ritenuta nel sistema porta e passa solo lentissimamente in circolo a secondo del grado dello strozzamento dei capillari epatici e dello sviluppo del sistema porta accessorio, e che l'azione del Novasurol si esplica solo sugli edemi latenti tissulari, indipendentemente dall'acqua ingerita; acqua che passa invece negli itterici rapidamente in circolo e che viene subito eliminata, prima di fissarsi nei tessuti, per l'azione eccitatrice diretta che il Novasurol ha inoltre sull'epitelio renale.

Se si tien conto ancora che ad una maggiore diuresi da Novasurol, corrisponde, come abbiamo veduto, una maggiore idrofilia dei tessuti, si deve concludere che l'azione dei preparati mercuriali si esplica principalmente sui tessuti ed accessoriamente sul rene e che la loro supposta azione sul fegato ha solo il valore di un'ipotesi non suffragata dall'esperienza.

* * *

Possiamo riassumere dicendo che, in linea generale, nei cirrotici quanto più notevole è l'ascite e veloce la sua riproduzione, tanto più è diminuita l'idrofilia dei tessuti e tanto minore la diuresi, dopo somministrazione dei diuretici mercuriali.

Questo comportarsi particolare dell'idrofilia cutanea nei cirrotici dimostra, in conformità della teoria generalmente ammessa, come, nella genesi dell'ascite, al fattore epato-cellulare si associ, ad un certo punto, il fattore meccanico, dato dal progredire del processo di sclerosi periportale. Fattore meccanico che diventa predominante a mano a mano che il processo di sclerosi guadagna importanza sul processo di epatite parenchimatosa e che, progredendo, trasforma, per la sua stessa irreparabilità, un'ascite del tipo curabile in un'ascite non più suscettibile di riassorbimento.

Di fatto, finchè è in giuoco, nella genesi di un'ascite cirrogena, prevalentemente il fattore epato-cellulare (o se si vuole parenchimale) l'ascite può regredire, unitamente agli edemi, col migliorare delle funzioni della cellula epatica. Lo dimostrano quei casi di ascite che insorgono talvolta rapidamente nel corso di una cirrosi e che rapidamente si riassorbono col dileguarsi dei segni dell'insufficienza epatica acuta.

In questi casi l'ascite è indubbiamente in relazione con quelle « poussés » di epatici parenchimatose che insorgono nel corso di una cirrosi atrofica o ipertrofica (talvolta ancora latenti dal punto di vista funzionale) sulle quali hanno recentemente richiamato l'attenzione N. Fiessinger, Albot e Thiebaut. Noi stessi in un caso di m. di Banti, sottoposto a splenectomia, potemmo osservare l'insorgenza e la disparizione rapida di una modicissima ascite in coincidenza di una « poussée » di epatite acuta (febbre, subittero, urobilinuria, ecc.) impiantatasi su di un fegato divenuto già atrofico, come risultò poi all'atto operatorio.

Concludendo, se la curabilità dell'ascite nei cirrotici è principalmente in rapporto alla possibilità di un ritorno della cellula epatica alle funzioni

normali, il fattore meccanico, dato dallo sclerosi periportale, diviene al contrario predominante, nei casi di ascite che persistono indefinitamente.

È sull'edema tissulare che quasi esclusivamente si esercita l'azione del Novasurol, ed è perciò che la diuresi da Novasurol è tanto più abbondante quanto meno voluminosa e più riparabile è l'ascite e quanto più veloce è il riassorbimento della vescicola di edema.

Un riassorbimento rapido della vescicola di edema ed una diuresi abbondante da Novasurol, nel mentre indicano una maggiore ritenzione acquosa nei tessuti, sono di buona prognosi per la curabilità della cirrosi.

Agosto 1932.

RIASSUNTO.

L'A. dallo studio comparativo del ricambio idrico e dell'idrofilia cutanea, mediante il « test » di Aldrich e Mc. Clure, nei cirrotici, in differenti stadi di evoluzione, e negli itterici, giunge alla conclusione che al disturbato ricambio idrico, fattore predominante nella genesi dell'ascite negli itterici, negli stati precirrotici e nelle cirrosi con ascite curabile, si associa in seguito il fattore meccanico che diviene tanto più predominante quanto più l'ascite si dimostra incurabile.

Dal suo studio risulta inoltre che l'azione dei diuretici mercuriali si esplica essenzialmente sui tessuti ed accessoriamente sul rene.

BIBLIOGRAFIA.

ABRAMI et WALLICH. *Modifications du sérum sanguin au cours de cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérines-globulines.* Soc. de Biol., t. CI, n. 18, mai 1929.

CH. ACHARD. *Traité de physiopathologie normale et pathologique.* Masson, 1926.

AMBARD et SCHMID. *Diurèse et pression osmotique des protéines.* C. R. Ac. Soc., 13 févr. 1928.

BAYLISS. *Principles of general physiology,* 1915, p. 158.

V. BENEDETTI. *Sulla odierna terapia diuretica mercuriale.* Policl., Sez. prat., 26 apr. 1926

DIEULAFOY, JAKSCH *Maladies du foie.* Manuel de Path int., vol. II, 1918.

NOEL FIESSINGER, G. ALBOT et F THIEBAUT. *Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie.* La Presse Méd., 8 juin 1932.

NOEL FIESSINGER. *Le problème de la curabilité des ascites alcooliques.* Ann. de Méd., t. XIX, n. 4, avril 1926.

HALLION. *Les capillaires sanguins au point de vue de la perméabilité de leur paroi à l'eau et aux substances dissoutes. Les oedèmes.* Rev. prat. de Biologie appl. à la Clin. et à la Therap., décembre 1931-janvier 1932.

H. HELLER. *Extrarenale Wasserausscheidung und Wasserhayshalt.* Klin. Woch., n. 45, nov. 1928.

M. LABBÉ et VIOLLE. *Métabolisme de l'eau.* I vol. Masson, 1927.

M. LABBÉ, P. L. VIOLLE et F. NERVEUSE. *Le test d'imbibition et le mécanisme de la production des oedèmes.* La Presse Méd., n. 39, 16 mai 1931.

R. MIGNOT. *Les ascites cirrhotiques curables.* « Questions clin. d'act. », p. 143. Masson, 1929.

P. E. MORHARDT. *Recherches nouvelles sur le métabolisme de l'eau.* La Presse Méd., 31 août 1931.

POLLITZER e STOLZ. *Ueber eine Novasurol probe.* Wien. Arch., 1924; Klin. Woch., n. 36, 1924.

A. POZZI. *La prova dell'acqua nella diagnostica funzionale del fegato.* Il Policlinico, Sezione Medica, 1931, fasc. 9.

E. H. STARLING. *On the absorption of fluids from the connective tissue spaces.* Journ. of Physiol., n. 19, 1896.

M. VILLARET, H. BERNARD et L. BIANCANI. *Contribution à l'étude des oedèmes d'origine hépatique.* Paris Médical, 31 octobre 1925.

P. L. VIOLLE. *Les facteurs généraux d'hydratation de l'organisme et le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau.* La Presse Méd., 19 avril 1930.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XL Roma, 1° Marzo 1933 - XI Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: prof. Cesare Frugoni.

Agranulocitosi tipo Schultz in corso di mielopatia primitiva.

Dott. Mario Torrioli, assistente volontario.

Casi di agranulocitosi non sono più nè una novità, nè una rarità. Gamna nel 1925, appena a tre anni di distanza della prima comunicazione di Schultz, raccoglieva già 42 casi esistenti in letteratura; e in una rassegna sintetica comparsa l'anno scorso, Luzzatto poteva calcolare a circa 150 i casi pubblicati di tale malattia. Altre diecine ne sono stati pubblicati nell'anno in corso e non passa mese che, sfogliando i giornali di medicina, non ci si imbatta in nuovi casi che, da diverse parti vengono segnalati.

Non è a credere però che con questo il problema abbia acquistato in chiarezza. Con il moltiplicarsi delle osservazioni, come spesso accade, si sono moltiplicati i punti interrogativi, i confini sono sfumati attraverso al « gineprajo delle estensioni », come giustamente le chiama Luzzatto; la patogenesi si è dimostrata molteplice e alcune volte del tutto oscura; infine la parola « sindrome » è ricomparsa qua e là a definire ciò che si era creduto di poter assumere alla dignità nosologica di malattia (Aubertin e Levy, Merklen e Wolf, Raillet e Ginsbourg e molti altri).

A dare una idea della incertezza e della diversità di indirizzi che tuttora regna in materia, basterà riportare alcuni tentativi di classificazione scelti tra i più recenti. Ad esempio: Roberts R. S. e Kracke R. R., accanto ad una agranulocitosi propriamente detta di origine primitiva midollare, distinguono numerose entità cliniche dovute ad una disfunzione del midollo osseo. E cioè:

1) stati agranulocitari tossici d'origine chimica « agranulotoxicosis »;
2) stati agranulocitari post-radioterapici « agranuloradiation »;

3) stati agranulocitari consecutivi a infezioni « agranulosepsis »;

4) stati agranulocitari sintomatici delle malattie del sangue, anemie aplastiche, anemie perniciose, leucemie acute;

5) infine tutto un gruppo non classificato di stati agranulocitari sopravvenienti nel corso d'affezioni varie (roseola infantile, tifoide, malaria, morbillo, grippe, splenomegalia egiziana, ecc.).

G. M. Piersol e C. Steinfield distinguono una granulopenia primaria e una secondaria e suddividono le due classi come segue:

Granulopenia primitiva:

a) Acuta (Schultz)

b) Cronica (ricorrente)

Granulopenia secondaria:

a) da infezione generale: influenza, tifo, alcuni esantemi, sepsi, ecc.

b) da infezioni focali

c) da agenti chimici (arsifenamina benzene)

d) da irradiazioni (raggi X - radium)

e) da malattie del sangue (leucemia, splenomegalie, anemia aplastica, ecc.).

Recentemente C. A. Beretervide, A. J. Aillon, e A. S. Gamboa adottano la classificazione di Benhamon ammettendo, accanto ad una agranulocitosi pura tipo Schultz: 1) agranulocitosi pura « comparsa nel corso » di malattie conosciute; 2) agranulocitosi « associate al decorso » di malattie conosciute; 3) agranulocitosi criptogeniche dovute a cause indeterminate e sconosciute. Queste ultime si riavvicinerebbero alla forma di Schultz per quanto riguarda la mancanza di eziologia nota, ma ne differirebbero per alcune caratteristiche cliniche come l'anemia e le emorragie.

È evidente in queste classificazioni e in molte altre esistenti, che non cito per brevità, la tendenza a separare una forma di agranulocitosi primitiva criptogenica riavvicinabile ai casi descritti da Schultz, da tutta un'altra serie di casi in cui il gruppo sintomatico della agranulocitosi si presenta come conseguenza o complicanza di innumerevoli altri stati morbosi. In altri termini, il problema fondamentale in argomento è, se si debba parlare di sindrome o di malattia o se accanto ad una malattia agranulocitica vera e propria esista tutta un'altra serie di agranulocitosi sintomatiche. Sia nell'un caso che nell'altro resta poi il problema dei limiti da assegnare alla forma per poterla separare da una parte, dalle granulopenie più o meno benigne e passeggere, e dall'altra dalle forme di deficit midollare totale (Panmielotisi di Frank - anemia aplastica - anemia pseudoaplastica - granulopenie da rimpiazzamento di Merklen e Wolf). Infine un ultimo grave problema investe in pieno tutta la questione ed è precisamente l'impossibilità o la difficoltà in cui ci si trova caso per caso a definire i rapporti patogenici tra deficit midollare e infezione. E', cioè, l'infezione che determina la intossicazione e il deficit funzionale midollare, oppure essa non è che una conseguenza della caduta brusca di tutti i poteri defenzionali dell'organismo? Oppure, infine, sia l'una che l'altra evenienza possono avverarsi in casi diversi? (Smith). Naturalmente questa incertezza cade nei casi in cui è possibile stabilire la causa tossica, estranea all'infezione, che ha leso il midollo, ma anche qui entra sempre in discussione l'esistenza o meno di una

debolezza primitiva congenita del sistema granulopoietico, che altrimenti non potrebbe presentare fenomeni così gravi di deficit di fronte a cause lesive inadeguate come, ad esempio, la crisalbina del caso di Jacob e Donady.

Queste gravi incertezze, sorte dallo studio dei casi, possono essere risolte solo con lo studio di nuovi casi, ed a questo lavoro di chiarificazione credo che possano servire in particolar modo quelle osservazioni in cui qualcuno dei dati del problema possa venire studiato da un punto di vista differente da quelli fino ad ora prospettati nella casistica esistente.

Mi pare che a questa condizione risponda il caso osservato nella Clinica durante lo scorso inverno.

C. Sofia, anni 32, maritata, d. d. c

Nulla di notevole risulta dall'anamnesi famigliare. La paziente si è sposata a 25 anni, ha avuto tre gravidanze di cui una gemellare interrotta all'ottavo mese. Le mestruazioni sono state sempre regolari, meno gli ultimi due mesi in cui sono state abbondanti e prolungate.

Ha condotto sempre una vita regolata e tranquilla. È modica bevitrice e mangiatrice

La p. non ricorda se abbia sofferto o no di malattie nella prima infanzia. Da quando essa ha un preciso ricordo della sua storia, sa di aver sofferto due volte di polmonite. Una a 8 anni e una a 21. Ambedue le volte è guarita in pochi giorni senza conseguenze e complicanze. Ha sofferto più di una volta di qualche leggera angina accompagnata anche da lievi alterazioni della temperatura, ma non di tale entità da indurla a richiedere l'intervento del medico.

Ripetutamente interrogata afferma di non aver mai notato facile sanguinabilità delle gengive (altro che per traumi sia pur lievi come lo spazzolino), di non aver mai sofferto di epistassi, di non aver mai notato una difficoltà del sangue a stagnarsi sulle ferite. Non aveva mai notato periodi di anemizzazione e di debolezza prima della malattia attuale.

Verso la fine di febbraio u. s. la p. ha cominciato a notare un malessere vago, una debolezza notevole, dispnea da sforzo, pallore. Le ultime due mestruazioni furono insolitamente abbondanti. Circa il 23 marzo, nella mattina, fu colpita improvvisamente da brivido cui seguì febbre alta che durata tutto il giorno cadde nella notte con profuso sudore. Il giorno seguente nuovo brivido e nuovo accesso febbrile con caratteri identici. All'infuori della febbre avvertiva solo un malessere generale ed un leggero dolore alla gola che si accentuava con la deglutizione. Un medico consultato pensò ad una malaria e fece praticare una cura intensa di chinino. Dopo circa cinque giorni in cui gli attacchi si ripetevano ininterrottamente, la febbre cadde definitivamente e tutti i sintomi si attenuarono. Rimase così in relativo benessere per circa una settimana; quindi la febbre riprese, anche questa volta con brivido, più lieve di quello del periodo febbrile precedente. Questa volta la febbre presentò un andamento fortemente remittente se non intermittente e si accompagnò a dolori alla gola specialmente vivi durante la deglutizione. Durante i quattro giorni precedenti all'ingresso le condizioni rimasero pressochè stazionarie. Si aggiunse solo un vivo dolore alla fossa iliaca destra che rimase localizzato presentando solo talvolta la tendenza alla irradiazione sovrapubica. Questa volta la somministrazione di chinino, salicitato, ed altri antipiretici rimase completamente inefficace. L'urinazione e l'alvo erano normali. Non vomito. La p. notò però una notevole accentuazione dell'ipoacusia bilaterale abituale.

E. O. Soggetto normotipo in condizioni generali buone. Psiche e sensorio integri. Decubito indifferente, temperatura 40°, polso piccolo, molle, ritmico, frequente, regolare. Il colorito della cute e delle mucose è notevolmente pallido, non si nota cianosi. Pannicolo adiposo discretamente abbondante. Nelle principali stazioni linfatiche non si notano linfoglandole abnormi ad eccezione delle regioni sottomandibolari, laterocervicali e inguinale sinistra, in cui si apprezzano alcune ghiandole discretamente grandi, dure, spostabili, indolenti. Nulla ai muscoli, scheletro ed articolazioni.

Nulla all'ispezione generale del capo, nulla a carico dei nervi cranici e dei globi oculari per quel che riguarda statica, dinamica e reflettività. La dentatura è guasta, denti mancanti e qualche radice in situ. La lingua è umida, rosea, patinata; l'istmo delle fauci è arrossato, le tonsille sono grosse, appianate, cosparse di punte bianco-grigiastre. La tonsilla di destra appare specialmente colpita. Nulla di patologico si rivela a carico della rimanente mucosa buccale, accessibile alla semplice ispezione diretta. Però ad un esame laringologico si mettono in rilievo ulceri superficiali della base della

lingua e dell'ipofaringe; le pareti della trachea appaiono rivestite di un induito grigio-verdastro uniforme.

L'esame del torace dà un reperto praticamente normale, il cuore appare nei limiti, i toni si percepiscono mediocremente forti, vellutati, non accompagnati da rumori di soffio su nessun focolaio.

L'addome non presenta nulla di patologico all'ispezione, la palpazione risveglia modica dolenzia alla fossa iliaca destra (senza alcun punto definito). La parete è però trattabile e approfondendo la palpazione non si nota nulla di anormale. La milza si palpa a circa un dito e mezzo dall'arco, notevolmente dura, liscia. In alto si delimita percussoriamente alla ottava costa sull'ascellare mediana. Il fegato deborda circa un dito e mezzo dall'arco, mediocremente duro, indolente, con bordo arrotondato. Si delimita in alto alla quinta costa sull'emiclaveare. Nulla di notevole a carico degli arti e all'esame neurologico.

Esami di laboratorio. Urine praticamente normali se si accettuano tracce lievissime di albumina e tracce evidenti di urobilina.

R. W. negativa.

Esame del sangue 8-4-1932: Hb. 51; gl. rossi 2.620.000; V. G. 0,98; gl. bianchi 2.600; granulo neutrof. 5; granulo eosin. 0; granulo basof. 0; monociti 70; linfociti 25; lieve ipocromia con leggerissima anisocitosi.

9-4-1932: gran. neutrofili 3; monociti 65; linfociti 20; linfoblasti 6; emoistioblasti 6; piastrine discretamente numerose, grandi, deformate, con prevalenza del cromomero.

Prova del laccio appena accennata l'8-IV. Negativa il 9-IV. Tempo di emorragia 5'.

Decorso. La p. nei giorni 8-9-IV peggiora gradatamente e progressivamente, il colorito si fa sempre più pallido il respiro affannoso, la psiche dà segni di obnubilamento e compare talora subdelirio.

La mattina del 10, la p. appare bruscamente e notevolmente peggiorata. Il delirio è quasi continuo. Il colorito è terreo e cianotico. L'agitazione è notevole. Polso piccolo, molle, frequente anche quando la temperatura si abbassa. È comparsa frattanto alla parte alta nell'emitorace sinistro una vasta ipofonesi.

Ascoltatoriamente si notano ronchi e sibili su tutto l'ambito. In corrispondenza della ipofonesi si ascolta un murmure vescicolare scarso senza soffio bronchiale.

Nella sera del 10 e durante l'11, le condizioni peggiorano e la sera dell'11 si ha l'*obitus.*

All'autopsia eseguita 24 ore dopo si rinviene: rigidità conservata, pallore della cute e delle mucose.

L'esame delle ghiandole inguinali osservate in vita le dimostra tumefatte, biancastre, senza segni di necrosi e periadenite. Anche le ghiandole latero-cervicali si presentano iperplastiche, dure, infiltrate.

All'apertura del torace si notano evidenti residui timici specialmente alla parte superiore. Non liquido nelle cavità pleuriche. Scarso liquido citrino limpido nel pericardio.

Il polmone sinistro è notevolmente aderente. Le ghiandole dell'ilo sono tumide, rosee. Già dall'esame esterno si notano numerose zone atelettasiche specialmente numerose nel lobo superiore. Tutta la mucosa bronchiale è coperta da un catarro fibrinoso molle, facilmente distaccabile. Il processo è diffuso ai bronchioli. Sulle zone atelettasiche la pleura non è alterata. Le stesse alterazioni, più gravi ma meno diffuse, presenta il polmone destro. Vi si notano anche piccole emorragie sotto pleuriche e parenchimali che non tendono a confluire. In alcuni punti il parenchima presenta piccoli focolai di necrosi.

Il cuore non presenta nulla di patologico in tutte le sue parti.

All'esame, invece, delle vie aeree e digestive superiori si nota la tonsilla sinistra sclerotica nella parte centrale con una ulcerazione crateriforme. La tonsilla destra è pressochè normale. La base della lingua e l'esofago sono coperti da un induito fibrinoso non facilmente rimovibile che si estende alle pliche laringee e ai ventricoli di Morgagni. Per tutta la zona coperta dalla fibrina si notano ulcerazioni necrotiche disseminate.

All'apertura della scatola cranica non si riscontrano alterazioni di sorta a carico del cervello e delle meningi.

Milza aumentata di volume (420 gr.). La capsula presenta ispessimenti fibrinosi. La consistenza è piuttosto molle. Lungo la vena splenica si notano numerose milze succenturiate; iperplastiche, molli. Al taglio si nota un evidente aumento dei follicoli diffuso a tutta la milza.

Fegato aderente al diaframma. Deborda dall'arco costale due dita circa. Sia le ghiandole ilari, sia quelle retrocoliche, sia quelle peripancreatiche, sono notevolmente tume-

fatte e infiltrate. Tutto il periepate è inspessito. Già sotto di esso si intravedono delle strie biancastre che seguono evidentemente il decorso dei vasi. La consistenza del parenchima è piuttosto molle. Al taglio sono anche più evidenti le strie sopradescritte.

Midollo osseo diffusamente rosso in tutte le sedi. Qua e là si notano focolai biancastri di aspetto pioide.

A carico dei reni si nota una tumefazione torbida diffusa.

Reperto istologico. — Midollo osseo: Il midollo osseo venne studiato su sezioni e su strisci. Il quadro osservato nelle sezioni si può così brevemente riassumere: A carico della serie granulocitica colpisce immediatamente la mancanza assoluta di qualsiasi forma granulosa in qualsiasi stadio di maturazione. Solo ricercando pazientemente attraverso molti campi, è possibile rinvenire qualche rarissima cellula eosinofila che per i caratteri del nucleo può essere classificata come mielocito eosinofilo. Si rinvengono

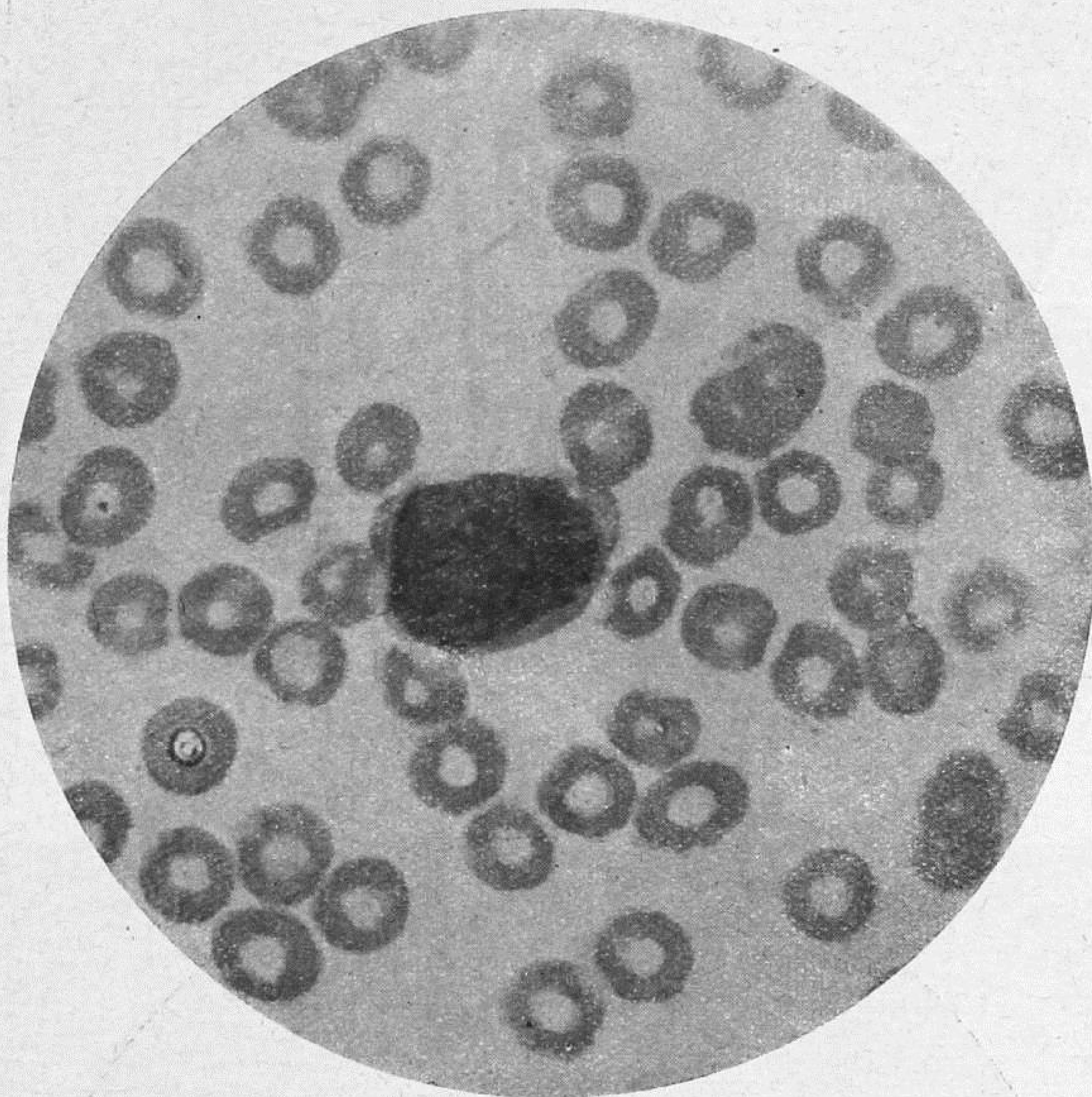


Fig. 1. — Sangue periferico. Elemento monocitoide.

anche alcune forme estremamente rare del tipo di quelle rappresentate in basso nella fig. 2. Si tratta di forme apparentemente degenerate con nucleo assente o ridotto a un confuso ammasso di cromatina e con grossi e scarsi granuli neutrofili difficilmente classificabili, tali forme potrebbero essere interpretate come elementi neutrofili prossimi alla maturazione, profondamente degenerati. La serie rossa invece si presenta numericamente ben rappresentata. Abbondanti forme tipiche della serie normoblastica in tutti gli stadi di maturazione si rinvengono accanto ad alcuni elementi che già nelle sezioni rivelano alcuni caratteri di atipia che vedremo meglio nei preparati per striscio.

Insolitamente numerosi e sviluppati si presentano i megacariociti, assolutamente normali sia per i caratteri del nucleo, sia per quelli del protoplasma. Da notare l'abbondanza di forme apparentemente incluse nel protoplasma e in realtà giacenti su piani focali diversi. (Vedi fig. 3). Notevolissima infine l'iperplasia di tutto il sistema reticoloistiocitario. Tale iperplasia è diversamente evidente nei diversi campi ma ovunque sono facilmente riconoscibili le cellule allungate, con il nucleo caratteristico, in più punti sovraccariche (fig. 3) di granuli con tutte le note morfologiche e cromatiche dei granuli di emosiderina. Nei preparati per striscio tale iperplasia è anche meglio documentata. La grande maggioranza delle cellule infatti è rappresentata da elementi grandi a contorno irregolare col nucleo costituito da un finissimo reticolo di cromatina a maglie piuttosto larghe con evidenti nucleoli azzurro pallido. Mancano completamente anche nello striscio, sia le comuni forme di maturazione granulocitica della serie emocitoblastica, sia le forme granulose delle cellule emoistioblastiche sopra descritte. Nello striscio, forse per il punto in cui è stato prelevato, anche le cellule della serie rossa, appa-

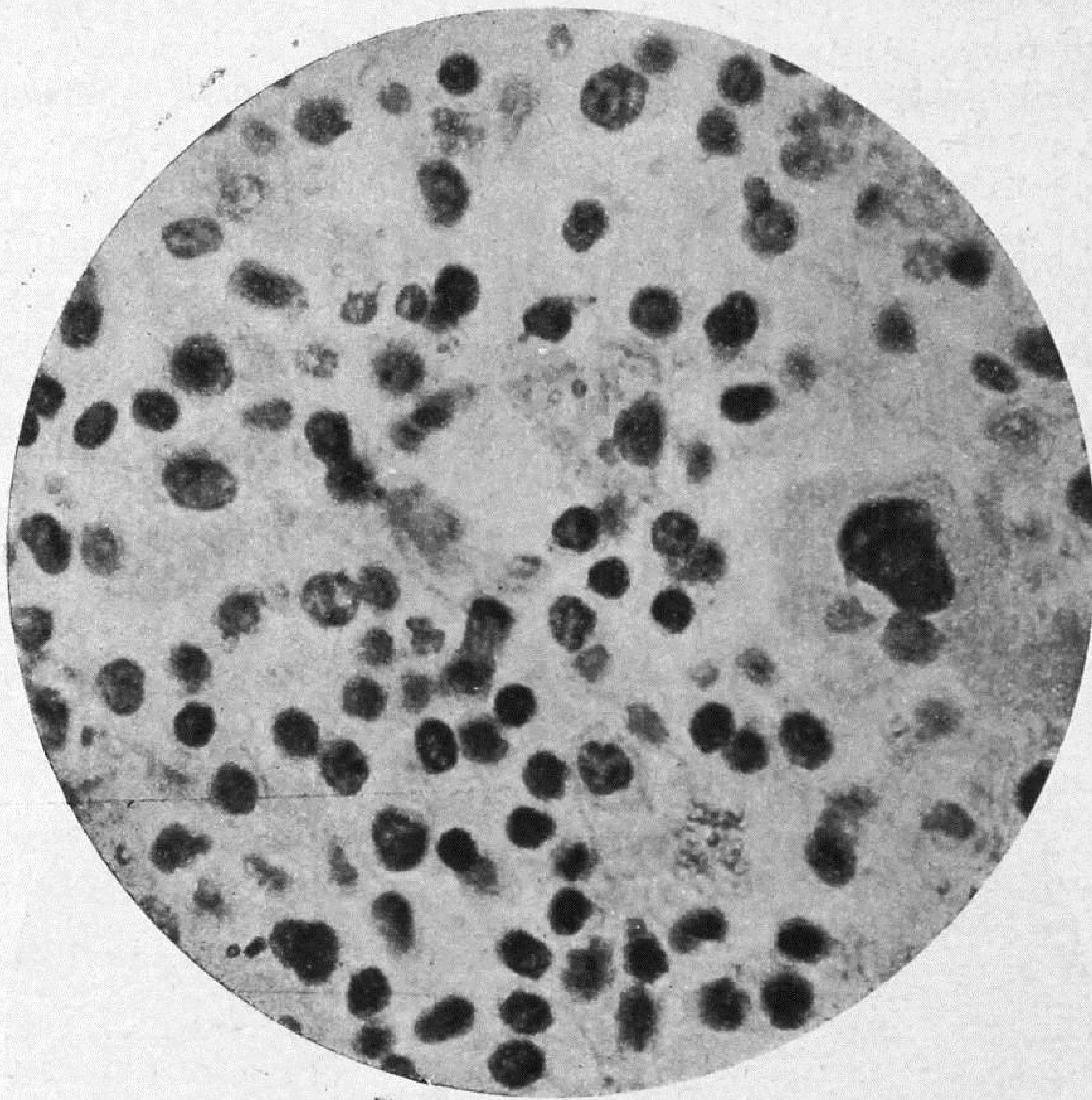


Fig. 2. — Midollo osseo. Campo costituito esclusivamente da elementi della serie rossa e da un megacariocita.

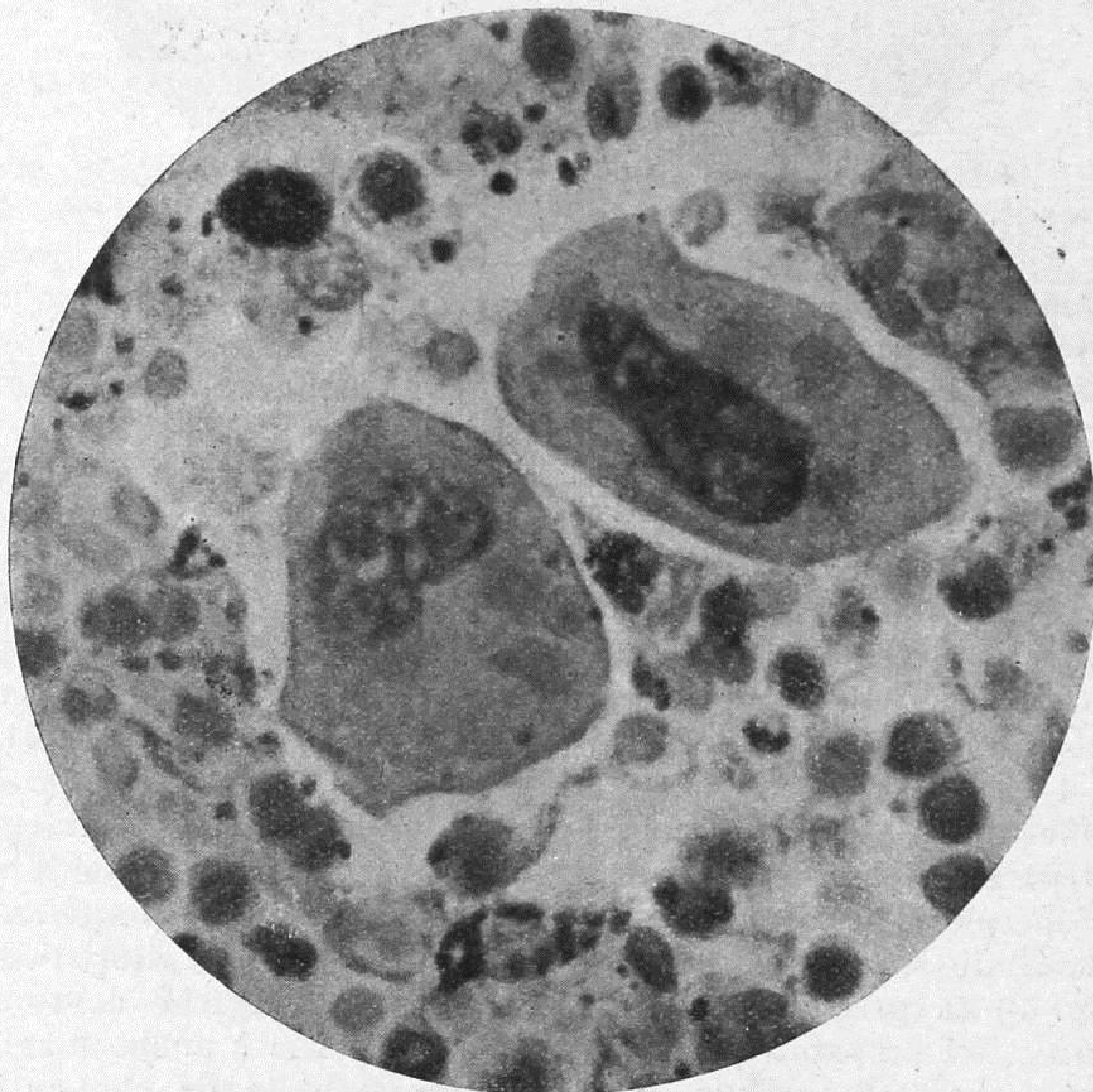


Fig. 3. — Midollo osseo. Megacariociti, istiociti in attività fagocitaria.

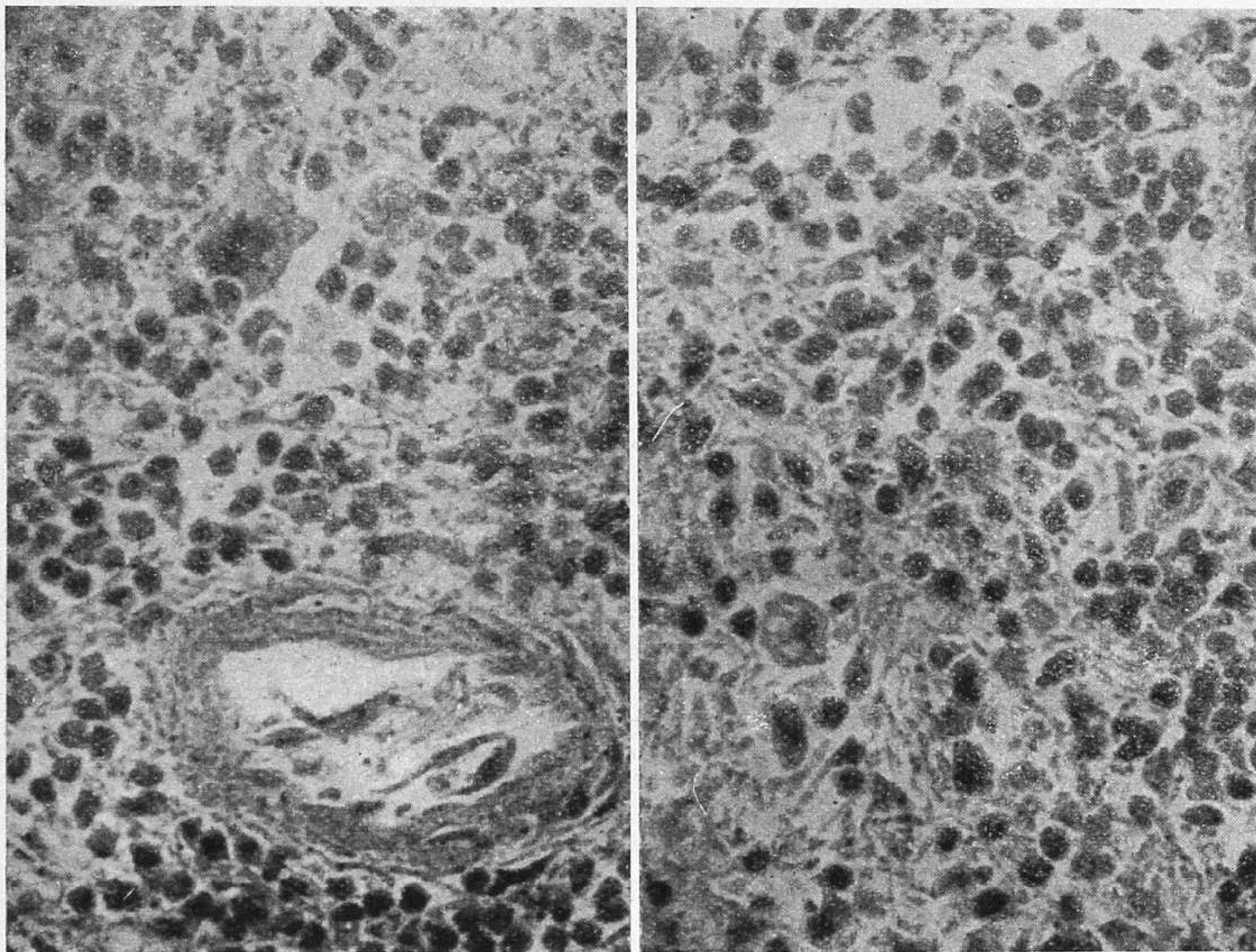


Fig. 4. — Due campi splenici. Ialinosi dell'arteria centrale. Sclerosi della polpa. Colture della serie rossa. Megacariociti.

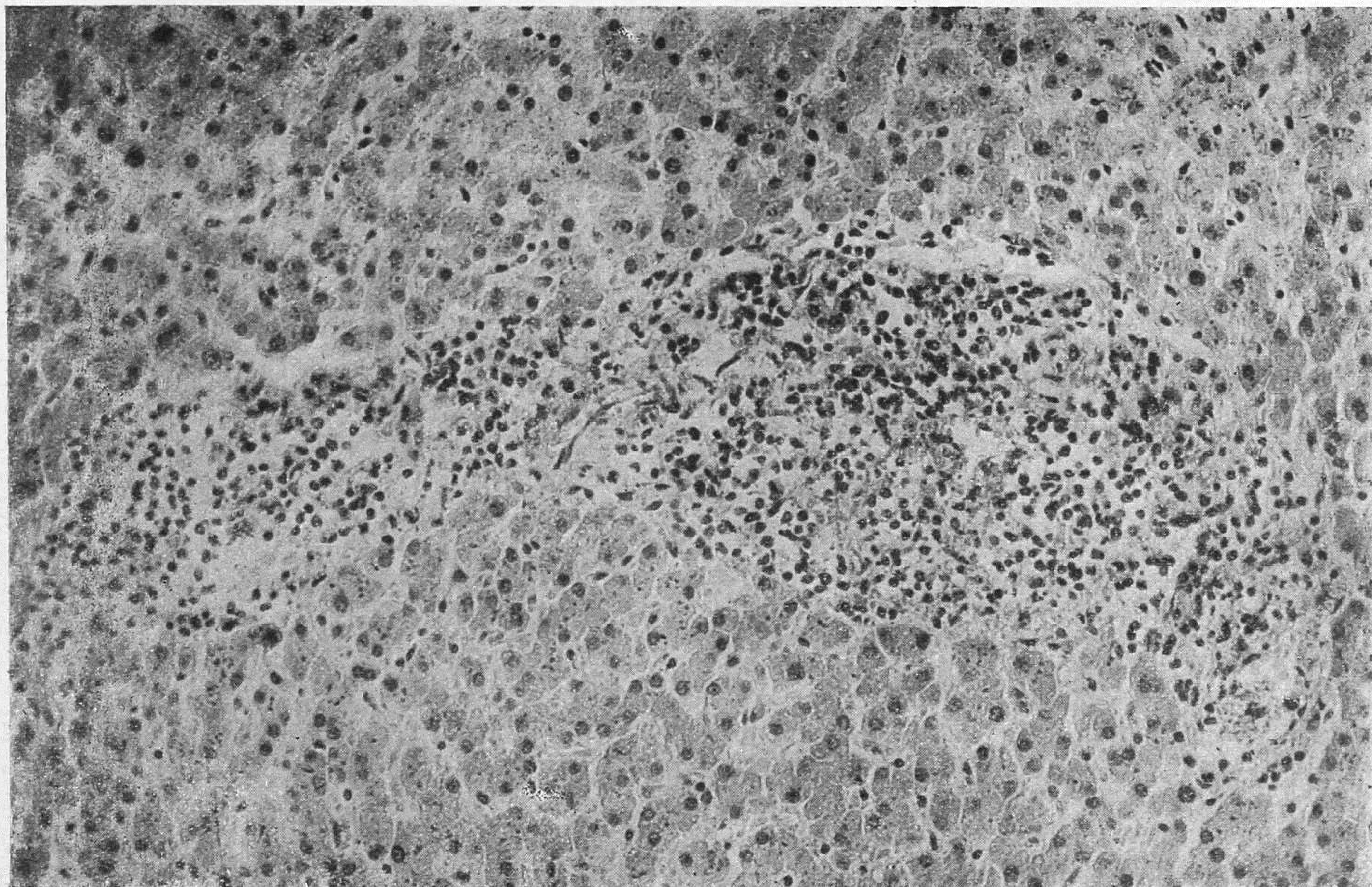


Fig. 5. — Nodulo epatico in sede di spazio portale. Cellule mieloidi rare. Numerosi elementi reticolo-istiocitari.

iono piuttosto scarse e sono rappresentate, sia da diverse forme di maturazione della serie normoblastica, sia da forme che ricordano il comune eritroblasto per l'intensa basofilia protoplasmatica, mentre il nucleo è formato da un reticolo di cromatina più sottile di quello comunemente presente in tali forme e con maglie piuttosto diradate tali da far sospettare una derivazione istiocitaria di questi elementi.

Milza: L'aspetto generale della polpa splenica è quello di una polpa sclerotica. I seni venosi sono scarsissimi e vuoti. I cordoni di Billroth sono pressochè irriconoscibili, sostituiti da un tessuto fibrillare notevolmente compatto con qualche rara cellula fibroblastica e istiocitaria.

Le trabecole e i setti partenti da esse, sono ispessiti. Notevole in mezzo alla polpa così alterata la presenza di grossissime cellule a contorno irregolare, con grosso nucleo,

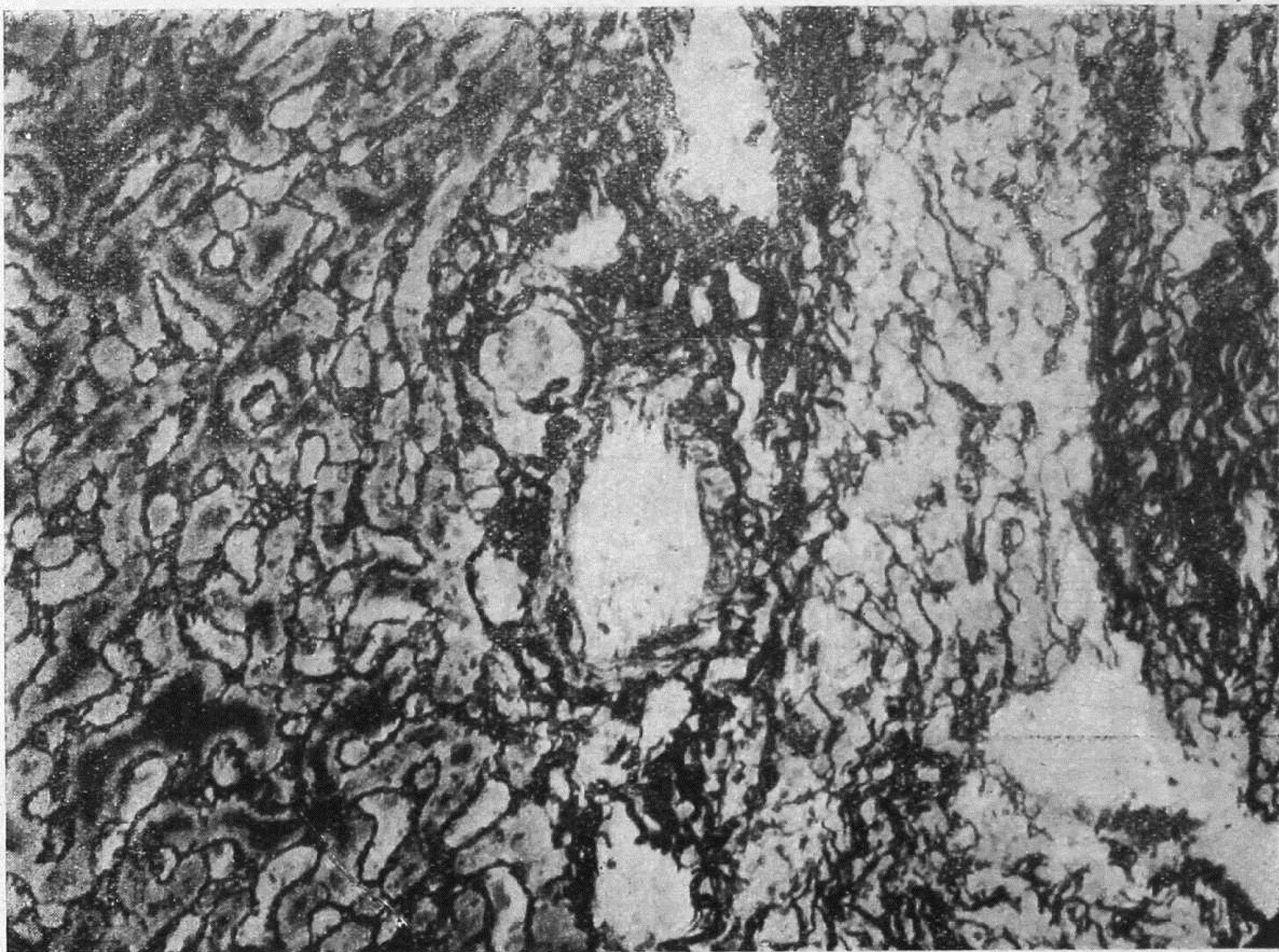


Fig. 6. — Nodulo epatico. Col. Bielchowsky. Iperplasia del reticolo.

unico, lobato, facilmente riconoscibile come forme megacariocitiche. I follicoli sono apparentemente ben conservati, anzi iperplastici. A un attento esame però si nota: aumento considerevole della parete dell'arteriola centrale con ialinosi, appena accennata in alcuni punti, marcatissima in altri. Gli elementi del follicolo solo in parte ricordano le cellule che normalmente lo costituiscono, mentre in gran parte sono rappresentate le forme relativamente grandi con protoplasma abbondante, sia basofilo, sia policromatofilo, sia decisamente eosinofilo. Il nucleo è sempre piuttosto grande, notevolmente rotondeggiante, presentante tutti i diversi stadi dalla formazione reticolare, alla completa compattezza.

Disgraziatamente i preparati per striscio andati perduti ci impediscono una più sottile analisi citologica di tali forme. Possiamo genericamente accettare la diagnosi di forme della serie rossa, ma è impossibile giudicare attraverso i caratteri nucleari circa la loro derivazione.

Fegato: Anche per quest'organo ci dobbiamo contentare di un esame esclusivamente su sezione. A piccolo ingrandimento colpisce l'assottigliamento delle trabecole e la presenza di grossi nodi, localizzati con una certa regolarità, pressochè in tutti gli spazi portali. A più forte ingrandimento è notevole il fatto che tra una trabecola e l'altra assottigliata, si possono rilevare cellule di Kupffer aumentate di numero, notevolmente grandi evidentissime. Nei preparati al Bielchowsky si nota anche una iperplasia spiccata del

reticolo interposto alle trabecole. Nei noduli su accennati la presenza di canalicoli biliari, conferma la derivazione dagli spazi portali. Tanto i preparati con le comuni colorazioni, quanto le impregnazioni alla Bielschowsky, dimostrano che i noduli in questione sono in gran parte costituiti da cellule reticolo-istiocitarie e da reticolo. Notevole il fatto che il reticolo si presenti particolarmente iperplastico alla periferia del nodulo e si continui con quello intertrabecolare precedentemente descritto. Al centro di tale stroma nei noduli più sviluppati è possibile rinvenire qualche grossa cellula regolarmente rotondeggiante in tutto simile a quelle descritte nei noduli splenici. Anche per queste cellule, con le riserve dovute al fatto della mancanza di strisci, possiamo ammettere la diagnosi generica di appartenenza alla serie rossa, lasciando in sospeso il giudizio circa una eventuale derivazione emoistioblastica.

Sangue periferico: È stata riportata sopra la formula ottenuta negli esami di sangue. Qui vanno precisati i particolari morfologici di quelle cellule che per brevità vennero denominati senz'altro come monociti.

Si tratta di cellule grandi 5 o 6 volte un globulo rosso a contorno irregolare. Il protoplasma non molto abbondante è debolmente basofilo senza mai alcuna traccia di granulazioni azzurrofile. Il nucleo grande, ovoidale, a contorni irregolari, occupa buona parte del corpo cellulare. Esso è costituito da un reticolo cromatinico finissimo a maglie piccole ma bene evidenti, con nucleoli azzurro chiaro in numero variabile da 2 a 5.

Aggiungerò che in uno striscio eseguito in periodo terminale (la cui formula non è riportata sopra) oltre alle cellule sopra descritte vennero trovati scarsissimi eritroblasti di aspetto completamente normale.

Discussione. — Per la chiarezza della discussione del caso in esame credo opportuno considerare prima il quadro clinico ed ematologico, e, quindi, il quadro anatomo-patologico.

Infatti, nell'analisi del primo sono poche le ipotesi diagnostiche verosimili e possiamo, anzi, dire che al primo esame della paziente si riducevano praticamente a tre: angina monocitica, agranulocitosi di Schultz e leucemia acuta.

Scartata la leucemia acuta per assoluta mancanza di diatesi emorragica, per il decorso rapidissimo, mal conciliabile con la forma anche più travolgente di mielosi acuta, per la presenza di abbonodanti piastrine in circolo ed infine, per i caratteri stessi delle cellule emoistioblastiche sopra descritte che, ad un accurato esame, presentano già evidenti segni di differenziazione monocitaria, rimangono in discussione solo le prime due possibilità.

L'angina monocitica, venne effettivamente sospettata nel primo giorno di ricovero, ma poi, la gravità della compromissione dei granulociti, l'estendersi del processo alla base della lingua, al laringe e alla trachea, il decorso rapidamente mortale, fecero escludere con certezza anche questa forma e portarono direttamente alla diagnosi di agranulocitosi. E infatti tutti gli estremi esistono per un tale inquadramento diagnostico.

Si tratta di una donna di media età, e noi sappiamo che precisamente tra donne di media età si è verificata la grande maggioranza dei casi osservati. Esistono angine nell'anamnesi remota e questo (Luzzatto) è il dato anamnestico più frequente esistente in letteratura. L'insorgenza della febbre brusca, con brivido è tipica.

Descritti in molti casi è la remissione completa, seguita da una ripresa mortale. Quanto alla durata di sei giorni della seconda ripresa febbrile è precisamente quella dei casi acuti e subacuti di agranulocitosi. Ricorderò come perfino il dolore nel quadrante inferiore destro, tale da far sospettare un'appendicite, è stato descritto. (Ad es., caso di Bacaloglu, G. Litarczek e S. Litarczek).

Quanto ai rilievi obiettivi troviamo: tipica l'angina, caratteristiche le ulcerazioni necrotiche della base della lingua, l'induito essudativo della pri-

ma porzione della trachea. Tipica l'assenza di emorragie e di segni di alterata resistenza capillare, e tipico, infine, il tumore di fegato. Anche l'episodio terminale polmonare rientra nella norma, quantunque non si tratti della solita broncopolmonite di cui si parla nella massima parte di storie di agranulocitosi ma di un complesso morboso che abbiamo già descritto e che, pur rientrando nel quadro generale delle alterazioni mucose della malattia, assume particolare importanza data la sua precisa documentazione anatomica. Per quel che riguarda il quadro ematologico abbiamo visto una granulopenia gravissima che, sotto i nostri occhi, diviene una mancanza assoluta di granulociti; piastrine linfociti normali per numero e qualità. E tuttociò rientra nel quadro abituale della agranulocitosi. Anche la monocitosi notevolissima è stata descritta più di una volta. Va qui rilevato solo il livello eccezionalmente alto raggiunto nel nostro caso e quei caratteri sopra descritti che permettevano di sospettare la diretta derivazione istioide dei monociti circolanti. Se queste sono le note che impongono, nel nostro caso, la diagnosi *clinica* di agranulocitosi, esistono alcuni fatti che mal si inquadrano, senza addirittura contrastare con questa diagnosi; e sono precisamente: la diminuzione dei globuli rossi e il tumore di milza. Lieve anemia ipocromica esiste nel maggior numero dei casi, però non nel grado presentato dal nostro; grado di anemizzazione che forse non è spiegabile a sufficienza nè con la mestruazione insolitamente abbondante nè con il fatto settico grave, mentre forse ce ne suggerisce la ragione l'urobilina nelle urine che fa pensare ad una esagerata emolisi. Disgraziatamente il breve ricovero e il decorso tumultuoso ci hanno impedito lo studio del ricambio emoglobinico. Però nel quadro istologico abbiamo già visto la documentazione di tale esagerata emolisi. E non dimentichiamo che l'anamnesi ci informa che i fenomeni evidenti di anemizzazione precedettero di circa un mese lo scoppio della febbre. Di questo fatto, come pure della splenomegalia, rimandiamo, quindi la discussione a dopo.

Concludendo per questa prima parte, possiamo affermare che il nostro caso, dal punto di vista *clinico ed ematologico* può essere inquadrato come una agranulocitosi di Schultz tipica ad eccezione di alcuni dati insoliti; anemizzazione che precede e accompagna lo scoppio della sindrome, tumore di milza, monocitosi notevolissima con monociti atipici.

Se così appare chiaro il quadro clinico, non altrettanto semplice è l'interpretazione del reperto, anatomo patologico e più particolarmente istologico. Abbiamo visto nelle sezioni di midollo abbondantemente rappresentata la serie rossa in tutte le sue fasi e, con abbondanza insolita, rappresentati i megacariociti. Nessuna traccia di nessuno stadio di maturazione dei granulociti ad eccezione di qualche eosinofilo allo stadio di mielocito. Quello che però risalta nelle sezioni e che è confermato anche più evidentemente dagli strisci è l'iperplasia delle cellule del reticolo. Anzi qua e là sono evidenti figure di esagerata attività eritrocateretica delle cellule stesse.

Nel fegato abbiamo segnalato noduli di proliferazione reticoloistiocitaria testimoniata sia da proliferazione cellulare, sia da iperplasia del reticolo. Nei noduli più vasti, qualche cellula, interpretabile come cellula della serie rossa. Nella milza, infine, abbiamo visto una scomparsa quasi totale della struttura normale della polpa splenica, sclerosi notevole nel reticolo, ialinosi delle arteriole, sostituzione dei follicoli con gruppi di cellule in parte riportabili a cellule istiocitarie, in parte a forme della serie rossa, in parte, forse, a plasmacellule. Infine qua e là e, specialmente in seno alla

polpa sclerotica, cellule megacariocitiche ben evidenti. In conclusione, il quadro di un profondo perturbamento dell'apparato emopoietico che, se da una parte dimostrava aplasia totale della serie granulocitica dall'altra presentava conservazione e iperplasia degli altri sistemi: eritropoietico, megacariocitico ma, sopratutto, reticolo-istiocitario.

Di fronte ad un tale quadro è logico farsi subito una domanda. È tutto ciò un fenomeno primitivo, una emopatia primitiva, o va tutto attribuito ai fenomeni di tossicosi dovuti all'infezione sofferta dalla nostra paziente negli ultimi tempi, non volendo nemmeno chiamare in questione le lievissime angine degli anni decorsi?

Procediamo per ordine. Innanzi tutto il quadro istiologico splenico. Abbiamo descritto ialinosi delle arteriole, ipertrofia del reticolo splenico, scomparsa degli splenociti, seni venosi vuoti, polpa senza globuli rossi, iperplasia dell'apparato connettivale. Sono tutti dati che contrastano in modo netto con l'idea di una milza infettiva acuta o subacuta. La presenza di cellule mieloidi, di plasmacellule e, sopratutto dei megacariociti, ci porta direttamente all'idea di una grave perturbazione dell'apparato emopoietico che nulla abbia a che vedere con l'infezione. Per quel che riguarda il midollo sarebbe stato conciliabile con l'idea di una mielotossicosi la presenza di forme di degenerazione della serie granulocitica o l'arresto della maturazione a forme intermedie mieloblastiche o promieloblastiche (come nel caso di Gamna); ma la scomparsa assoluta di tutte le forme di maturazione dalle ultime fino alle inizialissime, ci porta decisamente a pensare alla alterazione sistemica e ad escludere il fatto tossico infettivo. Nello stesso senso infine, e in modo anche più convincente, depone l'iperplasia dei tre sistemi; eritropoietico, megacariocitico e reticolo-istiocitario di cui abbiamo descritto sopra le note evidentissime.

Restano allora in discussione le emopatie primitive.

Volendo classificare un tal quadro in una delle forme conosciute di mielopatia, non ci è difficile escludere per prima cosa una leucemia mieloide. Possiamo dire brevemente di trovarci di fronte ad un quadro nettamente opposto a quello di tale affezione. Anche la forma linfatica cronica può essere esclusa con facilità, quantunque manchi purtroppo il reperto istiologico delle ghiandole linfatiche. Basta infatti pensare all'assenza di ipertrofia sistematica delle ghiandole e alla mancanza completa di segni di iperplasia del sistema linfatico negli organi istologicamente osservati.

Già abbiamo accennato ai dati clinici contrastanti con l'ipotesi a prima vista suggestiva di una leucemia acuta; qui aggiungeremo che il quadro istologico la esclude in modo decisivo perchè se noi ben sappiamo che questa affezione può portare a minorazioni gravissime del sistema granulopoietico per sostituzione di forme indifferenziate, non possiamo logicamente ammettere che essa abbia portato ad una distruzione completa di tale sistema, lasciando integri gli altri e permettendone anzi, entro certi limiti una iperplasia notevole.

Escluse così le iperplasie acute e croniche del sistema granulocitico e linfatico, possiamo con egual sicurezza escludere la mielosi globale aplastica che, sospettabile dal quadro clinico, viene nettamente contraddetta dal quadro istologico.

Restano così in discussione le affezioni sistemiche della serie rossa e dell'apparato reticolo-istiocitario.

Il campo è quanto mai delicato e possiamo addentrarci in esso con

tanta minor sicurezza in quanto la mancanza degli strisci di fegato e di milza non ci permette una analisi citologica precisa indispensabile ad un sicuro orientamento. Pure due fatti risultano chiari ed indubitabili da quanto sopra abbiamo esposto. Da una parte il sovvertimento della emopoiesi in cui alla aplasia del tessuto granulocitopoietico, contrasta l'iperplasia midollare ed extramidollare della serie rossa e megacariocitica, dall'altra l'iperplasia universale del sistema reticolo-istiocitario con corrispondente esaltazione dell'attività citodistruttiva e specialmente eritrocateretica (reperto istologico, urobilina). Se da una parte quindi siamo portati verso il campo delle eritremie dall'altra dobbiamo tener presente le affezioni sistemiche reticolo-istiocitarie. Associazione tanto più suggestiva in quanto dettagliatamente documentata in un caso da Di Guglielmo. Aggiungerò anzi che il quadro istologico del caso di Di Guglielmo e specialmente il reperto epatico, presenta somiglianze anche superficiali e grossolane con il nostro (vedi la nostra fig. 6 e le tav. III[a] e IX[a] del Di Guglielmo).

Potremo dunque pensare ad una eritremia acuta? Non certo potremo dar valore agli scarsissimi eritroblasti trovati in circolo in periodo terminale che è ben noto come in queste condizioni reperti del genere sono abbastanza comuni. Dovremo quindi pensare ad una forma eritremica acuta senza reazione ematica.

Una tale eventualità è possibile ma non probabile; infatti in quasi tutti i casi di eritremia acuta descritti, la reazione ematica non mancava mai, anche se scarsa. Ma a me sembra, inoltre, che nel nostro caso tutti i fenomeni di iperplasia del sistema eritroblastico non raggiungano una tale entità da giustificare la diagnosi di eritremia. Abbiamo visto, infatti, nei noduli epatici solo qualche rarissima cellula che si poteva supporre appartenente a tale sistema e non bisogna dimenticare che nello striscio di midollo, le cellule emoistioblastiche sorpassavano di gran lunga, in numero, le cellule della serie rossa. Il che ci fa supporre che un esame sistematico di tutto il midollo osseo avrebbe rivelato una limitazione della iperplasia del sistema eritropoietico che abbiamo trovato nel punto esaminato istologicamente. Potremo quindi concludere, a questo proposito, sempre con le dovute riserve, che ci troviamo pure di fronte ad una iperplasia con anaplasia dell'apparato eritropoietico, ma che la scarsa entità di tale processo e la sua associazione ad una iperplasia corrispondente del sistema megacariocitico, rende dubbiosi sulla possibilità di assegnarla senz'altro alle forme di eritremia.

Con segni evidentissimi, invece, ci si rivela l'affezione sistemica, diffusa, notevolissima del sistema reticolo-istiocitario. Segni più che sufficienti, a mio modo di vedere, per giustificare la diagnosi di emoistioblastosi o reticoloendoteliosi. Ricordiamo infatti: la presenza in circolo di numerose cellule monocitarie a carattere istioide, la iperplasia e la iperfunzione del sistema nel midollo osseo, nella milza e nel fegato; infine la presenza in quest'ultimo di noduli, o meglio, di vere guaine occupanti quasi tutti gli spazi portali, costituite essenzialmente da cellule reticolo-istiocitarie e da reticolo. Iperplasia questa, talmente notevole da sorpassare quella esistente a base di molte mielopatie e da Di Gugliemo stesso, ammessa come esistente in tutti i casi di eritremia acuta.

Ammesso questo, potremo anche tentare d'interpretare il meccanismo di produzione degli altri fenomeni osservati. Sappiamo infatti come nelle affezioni sistematiche dell'apparato reticolo-istiocitario, possiamo assistere

ai più gravi perturbamenti della emopoiesi, sia per la comparsa di un indirizzo citoevolutivo direttamente ematico dell'emoistioblasto, sia per una inibizione della capacità di questa cellula alla differenziazione ematica attraverso il passaggio per la fase emocitoblastica. Sappiamo che una emoistioblastosi è stata invocata a base di molti processi leucemici, come abbiamo detto sopra delle stesse eritremie (Di Guglielmo), dell'anemia perniciosa (Villa) ecc. Conosciamo casi di emoistioblastosi in cui il diverso indirizzo citoevolutivo dell'emoistioblasto ha prodotto successivamente vari quadri clinici ed istiologici (Gosio). Conosciamo, infine, una malattia: la mielosi globale pseudoaplastica (Luzzatto, Di Guglielmo, Introzzi, Greppi, ecc.) in cui un'attiva proliferazione di tutto il tessuto emoistioblastico, porta ad una sostituzione del sistema emolinfapoietico tale, da mentire in pieno il quadro della mielosi globale aplastica. Sulla guida di questi dati di fatto, ammessa nel nostro caso una emoistioblastosi, ci si presenta verosimile l'ipotesi di attribuire ad essa il perturbamento grave emopoietico che ha condotto da una parte ad una mielosi parziale aplastica del sistema granulocitopoietico e, dall'altra, ad una mielosi iperplastica dei sistemi eritroblastico e megacariocitico. Tuttociò a titolo di semplice ipotesi anche se suggestiva. Solo lo studio su strisci degli elementi, ci avrebbe dato, la sicurezza d'interpretazione.

Malgrado queste riserve però potremo concludere che il quadro istologico che abbiamo analizzato, può essere inquadrato come una emoistioblastosi con agranulocitosi e iperplasia dei due rimanenti sistemi o, più brevemente, tenendo conto del fenomeno dominante, come una « emoistioblastosi agranulocitica ».

Considerazioni. — Abbiamo detto già sopra che il caso poteva riuscire interessante perchè presentava i rapporti tra funzionalità midollare e quadro clinico sotto un aspetto differente dal solito. Quadro clinico tipico di granulocitosi da un lato e lesione midollare dall'altro si trovano infatti in chiarissimo nesso di causalità. Ammessa la mielopatia come primitiva e sicuramente preesistente allo scoppio del corteo sintomatico clinico della agranulocitosi, cade nel nostro caso la questione se si debba considerare la sepsi gravissima come causa o conseguenza della sindrome agranulocitica. Possiamo, invece, affermare che solo quando la mielopatia, instauratasi almeno un mese prima dell'insorgere della prima febbre, ha prodotto una caduta dei poteri difensivi dell'organismo affidati ai polinucleati neutrofili, la sindrome infettiva grave si è scatenata in modo irreparabile. In altri termini ci troviamo di fronte ad una sindrome riproducente in pieno la malattia di Schultz insorta come episodio terminale di una mielopatia primitiva.

Se volessimo ricercare analogie tra il nostro e i casi descritti in letteratura, dovremmo ricorrere a quelli in cui la causa lesiva del midollo osseo era ben conosciuta e precisamente nei casi da intossicazione midollare da sostanze chimiche, da raggi X, da radio nonchè da mielopatie primitive: come leucemie, anemie aplastiche, ecc. In tutti questi casi infatti, come nel nostro, la conoscenza della eziologia e della patogenesi ci permette sicuramente di affermare come primitiva la lesione midollare e quindi secondaria la deficenza di granulociti in circolo e la infezione. Se però continuiamo ad osservare la casistica fin qui esistente ci imbattiamo in un altro gruppo di casi che si può considerare esattamente l'opposto di quello fino

ad ora studiato. Si tratta precisamente del gruppo cui va riportato il caso descritto da Gamna nel 1926 e dallo stesso autore così interpretato: « si potrebbe pensare che il difetto dei granulociti sia determinato essenzialmente dalla rapida distruzione continuata degli elementi midollari giunti allo stadio granuloso (mielociti, leucociti), per i quali sarebbe da supporsi una speciale sensibilità al virus infettante, senza per altro che si produca, come qualche autore ritiene, un totale esaurimento involutivo dell'apparato mielopoietico, quale realmente si verifica per azione di certe intossicazioni (benzolo) o dei raggi Röntgen, del radium, del torio, ecc. ».

E tale interpretazione trova la più brillante conferma nel caso di Gamna in cui al cinquantesimo giorno di malattia, un ascesso perianale provoca un brusco risollevamento del numero dei leucociti con netta neutrofilia. È indubitabile che in questo gruppo di casi il fatto primitivo sia la sepsi e che la leucopenia e la neutropenia rappresentino una risposta particolare dell'organismo che, del resto, come Gamna stesso ricorda, non rappresenta neppure una rarità, trovandosi accennata in molte malattie infettive.

Volendo quindi impostare il problema della agranulocitosi sulla questione fondamentale dei rapporti tra abbassamento funzionale del sistema granulocitopoietico e sepsi, ci troviamo di fronte a due possibilità diametralmente opposte. Da una parte la lesione grave primitiva del midollo che, attraverso alla diminuzione del livello dei granulociti, porta all'instaurarsi di una sepsi gravissima quasi sempre con punto di partenza dalle lesioni delle mucose e con decorso, il più delle volte, fatale. Dall'altra una sepsi primitiva che per un meccanismo non ancora ben chiarito, provoca una abnorme risposta del midollo osseo che, sotto stimoli violenti, può cessare e giungere così a guarigione. È evidente da quanto si è detto, l'importanza diagnostica e terapeutica dell'assegnazione all'uno o all'altro gruppo di ciascun caso di granulocitosi cui il medico si trovi di fronte. Se in un caso la prognosi sarà con grande probabilità infausta e la terapia stimolante del midollo osseo verrà tentata con scarse speranze, nell'altro, la prognosi sarà grave ma non disperata ed ogni sussidio terapeutico andrà tentato. In particolar modo verranno impiegate le terapie di chok, che potranno, da un momento all'altro, risvegliare il midollo dal sua torpore funzionale, e, come il caso di Gamna pare suggerire, forse la pratica dell'ascesso da fissazione potrà rendere servigi notevoli.

Quanto ai mezzi per tale diagnosi, riconosciamo che sono scarsi e molto spesso di difficilissima applicazione. Accanto ad una accuratissima anamnesi che possa escludere o ammettere l'esistenza di cause lesive tossiche per il midollo osseo, io credo che uno scrupoloso esame di sangue, sussidiato dalla puntura della milza e del midollo, dallo studio del metabolismo emoglobinico e, infine, da tutti gli altri mezzi che ci possono portare alla diagnosi di una mielopatia primitiva, possano, in molti casi, venirci dei lumi preziosi. Va infine ricordato che fra i due estremi sopra descritti esistono sicuramente casi intermedi in cui la sepsi primitiva provoca l'instaurarsi della agranulocitosi, e questa, a sua volta, imprime alla sepsi, quell'andamento travolgente e fatale caratteristico di tale malattia.

Ancora un'ultima considerazione sulla posizione nosologica da attribuire alla agranulocitosi. Se consideriamo da una parte la molteplicità dei germi che possono dare sepsi agranulocitiche e dall'altra le numerose cause che possono portare ad un primitivo esaurimento dell'apparato granulopoietico, appare evidente come, nella maggioranza dei casi, la definizione di

« sindrome » sia molto più rispondente alla verità. Non si può però affatto escludere, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che, con lo studio accurato di nuovi casi, si possa giungere all'isolamento di un germe o dello stipite di un germe che elettivamente e costantemente provochi sepsi con caduta numerica dei granulociti; nè d'altronde pare impossibile l'individualizzazione di particolari stadi di debolezza funzionale midollare che costituiscano il substrato adatto allo scatenarsi di sepsi agranulocitiche.

D'altra parte, alcuni casi esistenti in letteratura, lasciano intravedere la possibilità in individualizzare una forma di mielosi parziale aplastica rigorosamente e primitivamente elettiva per la serie granulocitica che da sola possa determinare l'instaurarsi del quadro descritto da Schultz. Se una di queste probabilità si avvererà potremo finalmente parlare con esattezza scientifica di malattia agranulocitica.

RIASSUNTO.

Viene descritto un caso osservato in donna di 32 anni in cui viene posta, con riserva, la diagnosi di « emoistioblastosi agranulocitica ».

Seguono considerazioni sull'inquadramento nosologico della agranulocitosi.

BIBLIOGRAFIA.

Sono riportati i soli lavori citati nel testo. Per ricerche bibliografiche vedi i lavori di GAMNA, AUBERTIN e LEVY e la rivista sintetica di LUZZATTO.

1) AUBERTIN e LEVY. *L'agranulocytose et les sindromes agranulocytaires.* Arch. des mal du coeur, des vaisseaux et du sang, juin 1928.
2) BACALOGLU, G. LITARCZEK e S. LITARCZET. *Streptoconie et syndrome agranulocytarie type Schultz.* Le Sang, n. 4, 1932.
3) BERETERVIDE, AILLON e GAMBOA. *Consideraciones sobre el sindrome de la agranulocitosis criptogenica asociada.* Prensa Médica Argentina, n. 1, anno 19°.
4) DI GUGLIELMO. *Le eritremie.* Haematologica, vol. IX, pag. 301. — *La patologia e la clinica del sistema reticolo-endoteliale.* Ibid., vol. IX, pag. 349.
5) GAMNA. *Agranulocitosi e monocitosi come espressioni ematologiche di certe forme cliniche di sepsi.* Il Policlinico, Sezione medica, 1926, fasc. 10.
6) GOSIO. *Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici.* Ibid., 1930, fasc. 4.
7) INTROZZI. *Mielosi globale pseudo-aplastica.* Haematologica, vol. 7, fasc. 1, 1926.
8) JACOB e DONADY. *Un cas d'agranulccytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine.* Boll. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 19 mai 1930, n. 46.
9) LUZZATTO. *La agranulocitosi.* Haematologica, Recensioni, vol. II, p. 1.
10) MERKLEN e WOLF. *Les leucopénies.* Le Sang, fasc. 2, 1931.
11) PIERSOL G. M., STEINFIELD C. *Granulopenia (granulocytapenia) with special reference to classification and benign types.* Arch. of Internal Mod., n. 4, april 1932.
12) RAILLIET et GINSBOURG. *Syndrome agranulocytaire et septicémie à méningocoques chez un enfant de 10 ans.* Bull. et Mém. de la Soc des hôp. de Paris, 21 juillet 1930, n. 35.
13) ROBERTS S. R. and KRACHE R. R. Ann. Int. Med., luglio 1931.
14) SCHULTZ W. et MIRISCH FEDOR. *Zur Frage der Anginen mit reaktiver Vermehrung Lymphoider Zellen im Blut.* Med. Arch., 1927, CCLIV, n. 3, pp. 760-773.
15) SCHULTZ W. *Neuer Erfahrungen über Agranulocytose.* München Med. Woch., 1928, II, pp. 1667-1669.
16) SCHULTZ. *Gangraneszierend Progresse und Defekt des Granulocytensystems.* Verein. f. inn. Med. und Kinderheilk. und Deutsch. med. Woch., 1922, t. 44, p. 1495.
17) SCHULTZ W. et JACOBOWITZ. *Die Agranulocytose.* Med. Klin., 1925, XXI, n. 44, pagine 1642-1645.
18) SMITH. *Agranulocytic angina with repert of two cases.* Long Island. Med. Journ., novembre-dicembre 1930, p. 578.
19) VILLA. *Le eritropatie primitive nel quadro delle emopatie con speciale riguardo all'anemia perniciosa ed ai problemi ad essa attinenti.* Haematologica, vol. X, p. 93.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. C. Frugoni.

Paratiroidi e ricambio minerale

per il dott. Piero Frugoni.

La questione della funzione delle paratiroidi che pareva se non proprio avviata ad una soluzione, per lo meno chiaramente orientata in un senso ben definito, ha subito in questi ultimi anni e mesi attraverso l'ampliarsi delle nostre cognizioni (come spesso è avvenuto in ogni campo della biologia), una fase di arresto e di maggiore oscurità che è sperabile sia transitoria.

La sperimentazione condotta fino a qualche anno fa infatti, basata quasi esclusivamente sulla osservazione di animali paratireoprivi, portò all'accertamento di alcuni fatti, i più importanti dei quali qui schematicamente noi ricordiamo:

1) gli animali paratireoprivi presentano ipereccitabilità del sistema nervoso centrale e periferico ed aumentata eccitabilità elettrica delle terminazioni nervose intramuscolari (Paton);

2) presentano un abbassamento del tasso del calcio nel sangue;

3) un aumento del tasso del fosforo nel sangue;

4) gli animali paratireoprivi eliminano con l'urina guanidina e metilguanidina (Koch, Paton, Findlay).

Queste le principali osservazioni fatte, alle quali molte altre con ogni probabilità in parte ad esse legate, si aggiunsero. Ad es. si vide che in animali nelle condizioni sperimentali sopra ricordate vi era aumentata eccitabilità dei vasi sanguigni per l'adrenalina, la pituitrina e la nicotina (Hoskins e Wilson); che vi era una diminuzione di acidità del succo gastrico e della secrezione biliare e pancreatica (Carlson); che vi era scomparsa, in accesso di tetania, del glicogeno del fegato e diminuzione del glucosio nel sangue (Underhill); che insorgevano ulcere gastriche e duodenali (Silvestri, Friedmann) che era riscontrabile una costante e precoce polipnea di origine tossica (Gley), ecc., ecc.

Questo insieme di osservazioni portò al formarsi di diversi complessi di dottrine e teorie che non possiamo qui particolareggiatamente esporre e studiare per non appesantire troppo questa nota e non uscire dai limiti dell'argomento prescelto. Tuttavia, ricorderemo di sfuggita, che due fondamentalmente furono le teorie che si contesero il campo e che riscossero il maggior numero di suffragi: la teoria tossica e la teoria calcica.

Si basa la prima sull'antica osservazione di Koch che riscontrava presente nell'urina di animali paratireoprivi metilguanidina, teoria che già nel 1900 era stata per lo meno nelle sue linee generali completamente lumeggiata dal nostro Vassale (1).

Più recentemente queste vedute furono integrate dalla valorizzazione dei fatti ulcerativi e distruttivi constatati a carico del tubo digerente, che rappresenterebbero così la porta di ingresso dei tossici resi responsabili della sintomatologia. Secondo queste vedute infatti, che trovarono in Italia un fervido sostenitore nello Spadolini (2) che all'argomento dedicò pazienti ed esaurienti ricerche, la sindrome paratireopriva sarebbe essenzialmente riportabile, ad una intossicazione guanidinica. Abbiamo detto essenzialmente poichè taluni dei sostenitori di questa teoria, ad es. lo Spadolini stesso fra questi, non negano l'importanza sia pure sussidiaria dell'alterato ricambio calcico.

Questo ultimo momento è per altri viceversa il fulcro della sindrome paratireopriva. L'ormone paratiroideo rappresenterebbe per questi AA. il normale fissatore del calcio ed alla sua assenza o deficienza conseguirebbero sindromi di decalcificazione, di cui una sarebbe per l'appunto rappresentata dalla tetania paratireopriva.

La crisi tetanica altro non sarebbe che una crisi di ipereccitabilità del sistema nervoso, sul quale è ben nota, specie per i classici studi di Sabbatani, l'azione sedatrice dei sali di calcio.

Esulerebbe completamente dal nostro campo attuale di studio una più completa disamina della questione, e d'altronde non è forse impossibile conciliare e fondere in un tutto unico le opposte dottrine, che può darsi non rappresentino che faccie diverse della medesima questione.. Questione che ripetiamo non potrebbe quì trovare più di un fuggevole accenno. Ma tuttavia non possiamo esimerci dall'accennare, sia pure sinteticamente, alle fondamentali osservazioni che dettero luogo al costituirsi della dottrina calcica della sindrome paratireopriva, per la stretta e diretta attinenza che presentano con le nostre ricerche.

Fu Erdheim (3) il primo a richiamare l'attenzione sui rapporti fra disturbi della calcificazione e paratiroidi.

Questo A. infatti, lavorando sperimentalmente su ratti giovani e quindi ancora in crescenza, riscontrò a notevole distanza dalla paratiroidectomia (50-160) giorni alterazioni del processo di calcificazione nei denti: macchie bianche opache, ed anche fratture attribuibili ad un ritardo o ad un arresto del processo di calcificazione della dentina neoformata. Alterazioni furono anche notate a carico dello smalto e della polpa. A riprova di queste ricerche lo stesso Ersheim fece in ratti paratireoprivi autotrapianti con ghiandole appena estirpate (gli omotrapianti non erano attecchiti) e vide così mancare i ricordati disturbi a carico della calcificazione dei denti.

Deficienza di sviluppo scheletrico o arresto riscontrò inoltre Iselin in giovani ratti affetti da tetania cronica; ed analoghe osservazioni fece Ersheim. Questi inoltre tentò di studiare eventuali rapporti che intercorressero tra paratiroidi e rachitide nei ratti. E potè infatti vedere come nei ratti, che aveva artificialmente indotti in rachitismo con l'adozione di una dieta opportuna, le paratiroidi presentassero differenze sia macroscopiche sia isto-

logiche nel senso di una ben apprezzabile ipertrofia ed iperplasia del tessuto.

Erdheim avendo inoltre notato che tale ipertrofia insorgeva all'apparire dei disordini della calcificazione mentre scompariva contemporaneamente al processo di guarigione della malattia stessa (consentito dal ritorno ad una dieta normale) interpretò siffatta evenienza nel senso di un tentativo della natura di ovviare al processo di decalcificazione in corso. In accordo infatti alla propria teoria che annetteva alle paratiroidi azione calcio-fissatrice, Erdheim ammise che, essendo l'organismo in bilancio calcico negativo per l'indotta malattia, ad esso deficit cercasse di ovviare attraverso una iperfunzione (in certo senso vicaria) delle paratiroidi. In altre parole si veniva ad ammettere che l'iperplasia del tessuto paratiroideo fosse conseguenza e non causa del processo di decalcificazione in corso.

Altre indagini collaterali, nel loro complesso in accordo a quelle ora ricordate, furono condotte in argomento, riguardanti particolarmente il processo di guarigione di fratture artificialmente prodotte in animali paratireoprivi, tra le quali vogliamo qui menzionare quelle di Ghiron (4). Indagini di notevole interesse, ma che troppo lungo sarebbe qui riportare. Tuttavia non può a meno di ricordarsi che Leopold e Reuss analizzando il contenuto calcico totale comparativamente dell'intero organismo di ratti normali e paratireoprivi, credettero trovarlo in questi ultimi animali nettamente inferiore, e che Quest, Cohn e Aschenheim trovarono inferiore alla norma il contenuto di calcio del cervello di individui tetanici.

Osservazioni queste che indubbiamente potrebbero senz'altro troncare ogni discussione al riguardo se, per essere le sole della letteratura e per avere gli AA., data l'epoca di esecuzione delle ricerche, ricorso a tecniche non esenti da critica, le conclusioni loro non fossero meritevoli, per l'importanza stessa dell'argomento, di ampia conferma.

Queste, brevemente, le principali ricerche che portarono al costituirsi di una teoria calcica della funzione delle paratiroidi; ricorderemo intanto che dalle paratiroidi non solamente il metabolismo del calcio viene influenzato, ma altresì quello del fosforo. Infatti in animali indotti in iperparatiroidismo sperimentale mediante somministrazione di parathormone si notò: che l'eliminazione del fosforo con l'urina aumentava in modo evidente, mentre invariata rimaneva l'eliminazione mediante le feci, che nello stesso tempo diminuiva il tasso del fosforo inorganico nel sangue, e che, interrompendo il trattamento in corso col parathormone, l'eliminazione del fosforo per l'urina ritornava alla cifra precedentemente riscontrata (Hunter 5).

Questi i risultati che si ottengono in un primo tempo del trattamento con estratto di paratiroide. Ma continuando il trattamento venne in luce un nuovo comportamento del metabolismo fosforico. E precisamente si vide che, quando il tasso del fosforo nel sangue ha raggiunto un minimo livello critico, esso allora bruscamente risale (Collip).

È verosimile tuttavia che questa inversione del comportamento del fosforo esuli, in certo senso, dall'attività propria del parathormone, trattandosi probabilmente di un effetto secondario riferibile ad una alterazione della funzione renale consecutiva all'alto contenuto del sangue in calcio; lesione renale testimoniata fra l'altro dal notevole elevarsi dell'azoto residuo. Comunque il parathormone sembra avere inizialmente una influenza sul me-

tabolismo fosforico perfettamente opposta a quella che in un secondo tempo si verifica.

Pertanto risulta evidente già da quanto abbiamo il più schematicamente possibile riassunto, che netta e costante è l'influenza del secreto paratiroideo sul ricambio del calcio. Ed è questo un fatto ormai talmente sicuro e patente che appunto le modificazioni della calcemia sono state assunte a criterio di titolazione degli estratti di paratiroide.

Ma se un'influenza del parathormone sul ricambio calcico è sicurissima, in quale senso essa si esplichi è molto più discutibile. Noi sappiamo che all'introduzione di esso parathormone segue ipercalcemia, sia in organismi normali sia in condizioni di alterata funzionalità paratiroidea (e questo dato per l'appunto, l'abbiamo già visto, viene sfruttato per la titolazione del secreto paratiroideo stesso); all'ablazione invece delle paratiroidi segue ipocalcemia. E noi vediamo in genere coincidere crisi di tetania con un determinato abbassamento del livello calcico nel sangue, benchè si sappia ormai per diverse osservazioni che tra i due dati non esiste parallelismo stretto ed assoluto. Molti argomenti fecero supporre che l'influenza paratiroidea portasse ad una diminuzione globale del calcio nell'organismo e che pertanto alle paratiroidi spettasse azione fissatrice sul calcio. E fu per lungo tempo incontrastata opinione che solo in grazia a questa funzione paratiroidea fosse possibile all'organismo di fissare complessi calcici nel sangue e nei tessuti.

Non solo i dati della calcemia confortavano in questo senso, ma anche i reperti clinici sperimentali, forniti questi ultimi specialmente dai netti miglioramenti ottenuti trattando con dosi generose di preparati di calcio sia uomini affetti da tetania paratireopriva sia animali paratiroidectomizzati. Entrò così nella terapia l'uso corrente di somministrare estratti paratiroidei in tutti quei casi in cui era presumibile essere in corso una decalcificazione dell'organismo o era desiderabile provocare una ipercalcificazione dell'organismo stesso. Deduzioni cliniche e fisiologiche da queste esperienze terapeutiche non possono tuttavia ricavarsi poichè, sia detto per inciso, tali estratti paratiroidei si dimostrarono in pratica quasi senza eccezione sprovvisti di ogni attività per deficiente preparazione tecnica.

Ma queste cognizioni che apparivano così solidamente acquisite, dovevano recentemente ricevere un forte colpo ad opera di alcune interessanti osservazioni cliniche.

Si era infatti da tempo notata una certa coincidenza tra tumori delle paratiroidi e malattie ossee. Per primi Askanazy (6), Erdheim (7) e Hoppheinz (8) osservarono la presenza di un adenoma paratiroideo in casi di osteite fibroso cistica generalizzata o morbo di Recklinghausen. Questa malattia che, come è noto, è caratterizzata da notevole decalcificazione di tutto l'apparato osseo, fu vista inoltre decorrere con ipercalcemia anzichè con ipocalcemia. Osservazione questa che portava la prima incrinatura nel castello delle nozioni codificate, in quanto portava la dimostrazione che, contrariamente a quanto fino allora si era creduto, non solo il tasso del calcio nel sangue non decorre parallelo ai contenuto calcico dei tessuti, ma che fra queste due entità vi può essere divergenza e antagonismo.

Tuttavia, essendo come già abbiamo detto, una profonda decalcificazione la nota più caratteristica del morbo di Recklinghausen, Mandl (9) an-

nettendo alle paratiroidi azione fissatrice sul calcio (come le vecchie teorie di Erdheim allora in voga volevano) trapiantava per primo nel 1925 quattro paratiroidi umane in un caso di osteite fibroso cistica. Ma non essendo giunto con questo intervento a risultati positivi, abbandonando il criterio che l'aveva guidato e seguendo il consiglio di Schlagenhaufer, ricercò nel suo malato l'eventuale presenza di un adenoma paratiroideo, e trovatolo lo esportò vedendo così il proprio paziente volgere a guarigione.

Mandl, con l'intervento che è suo onore l'avere per primo effettuato, non solo apriva larghi e nuovi orizzonti alla terapia del morbo di Recklinghausen, ma metteva altresì in luce che almeno in questo caso l'ipertrofia delle paratiroidi si doveva considerare non secondaria alle lesioni ossee, ma bensì causa efficiente di esse. Cosa allora non solo discussa, ma anzi recisamente negata.

Incoraggiato da questo primo successo Gold (11) a sua volta tentava la prova e con fortuna nel 1927 in un caso di osteite fibroso cistica. Poi nel 1929 erano Barr, Bulger e Dixon (12) che asportavano sempre in un morbo di Recklinghausen un adenoma paratiroideo, e dopo di essi ancora numerosi altri casi furono pubblicati ad opera di Boyd, Milgram e Stearns (13) di Snapper (14); Lanz (15); Hunter (16)-; Armand, Quick e Hunsemberger (17) ecc.

Moltissimi furono i malati in cui si intervenne; i risultati furono si può dire regolarmente buoni e singolarmente omogeno il decorso clinico post-operatorio in tutte le forme di vero, tipico Recklinghausen. Ma accanto a questi malati, incoraggiati dal buon esito in essi ottenuto, altri ne furono operati di forme varie, clinicamente almeno col Recklinghausen vero più o meno lontanamente imparentate. Ma nel complesso risultati buoni si ebbero praticamente solo nei tipici casi, tanto che dall'efficacia o meno dell'intervento potrebbe quasi in questa malattia potersi forse ricavare un criterio diagnostico ex juvantibus.

Considerazioni queste che fanno ritenere per lo meno prematuro il concetto di taluni AA., fra i quali primeggia Lièvre, di riunire in un unico gruppo, sotto la denominazione che per ora dobbiamo considerare arbitraria di « osteosi paratiroidea », accanto al morbo di Recklinghausen vero alcune forme spurie ed altre forme più o meno simili, che se hanno con esse talune assomiglianze esteriori, nulla sappiamo se le abbiano anche sostanziali. Comunque in tali casi spesso fu rinvenuto un adenoma delle paratiroidi, a volte invece si credette riscontrare una semplice iperfunzione di queste ghiandole. E la letteratura, limitando per ora l'affermazione al solo tipico morbo di Recklinghausen, è concorde nell'attribuire all'ablazione dell'adenoma paratiroideo azione curativa e spesso anche radicalmente guaritiva.

In Italia il primo caso di Recklinghausen operato con successo di paratiroidectomia è stato recentemente pubblicato da Alessandri e Frugoni (18) (1).

---

(1) Più tardi in Italia nel 1929 erano Pieri e Tanferna (19) che pubblicavano un caso di osteite fibroso-cistica in cui era stato fatto un trapianto di paratiroidi umane. Ma anche questa volta, visto l'insuccesso, come già Mandl aveva fatto fu esplorata la regione tiroidea e fu asportato, con esito in guarigione un adenoma paratiroideo. La seconda parte del decorso, l'asportazione cioè dell'adenoma, non è stata pubblicata, e mi è nota per gentile comunicazione verbale.

Dal punto di vista teorico a seguito di queste paratiroidectomie si vide intanto un fatto di notevole interesse: e cioè che, asportando un adenoma paratiroideo o una o più paratiroidi più o meno iperfunzionanti, una calcemia alta si abbassava in concordanza alle cognizioni classiche; e che alla ablazione di una paratiroide seguiva la recalcificazione di un tessuto più o meno intensamente decalcificato; e che la eliminazione del calcio per l'urina diminuiva.

Questi nuovi dati che contrastavano con le idee allora dominanti non potevano, come ben si comprende, non far nascere una nuova perplessità. E tutto il problema quindi della influenza delle paratiroidi sul metabolismo calcico veniva automaticamente risollevato; di più l'intero meccanismo di azione delle paratiroidi appariva nuovamente dubbio ed incerto.

Dalle ricerche e dai tentativi terapeutici un po' ovunque eseguiti i concetti teorici infatti appaiono singolarmente confusi ed incerti. Così ad es. vediamo che in quelle malattie che hanno a base patologica fondamentale una decalcificazione di tutto l'organismo o di parte di esso, viene a volte somministrato parathormone nelle solite dosi, a volte invece, con concetto del tutto opposto, vengono asportate in parte le paratiroidi. E la stessa paratiroidectomia d'altra parte è stata recentemente praticata in forme morbose fra loro così diverse, dall'essere sempre più difficile un sicuro orientamento in questo campo. Leriche (19) ad es. illustra in un suo recente articolo tre interessanti casi, riguardanti rispettivamente una sclerodermia, un cheloide ipertrofico dello sterno, ed una multipla artrite in parte saldativa. Tutti e tre questi casi operati presentarono con sorprendente rapidità miglioramenti notevolissimi. Ma va detto subito che tali risultati furono estremamente transitori e d'altronde la stessa rapidità del loro intervenire e le modalità cliniche con cui si presentarono rendono lecita la supposizione che su tali reperti abbiano influito altri fattori (influenze psichiche, fenomeni vasomotori, stimolazioni meccaniche nervose, ecc., ben comprensibili in regione così riccamente vascolarizzata ed innervata quale è il collo) ed ad ogni modo che i reperti stessi possano in parte almeno non esser subordinati alla funzione paratiroidea. Comunque, tralasciando la discussione sulla casistica di eccezione di Leriche e sull'eventuale possibilità di terapia chirurgica di essa (possibilità del resto sulla quale lo stesso Leriche si dimostra piuttosto scettico) noi solo vogliamo far presente, attraverso le poche osservazioni più sopra riportate, come dallo studio di tali casi, per quanto interessanti, non può al momento ricavarsi alcuna deduzione di carattere fisiologico, deduzioni viceversa che giustificatamente emergono dalla più numerosa, costante e completamente studiata casistica del morbo di Recklinghausen nella sua forma tipica.

E ad un dipresso le medesime riserve ci sembra vadano fatte per altri casi clinici, di recente resi noti; così è stato visto ad esempio che dalla paratiroidectomia benefiche influenze ritrarrebbero soggetti affetti da poliartrite anchilosante, con anchilosi ossee in atto. Reperto questo curioso anche per la considerazione che si osserverebbe in questi casi un dissolvimento, una lisi di tessuto osseo preformato, mentre la più vasta casistica del morbo di Recklinghausen ci dimostra al seguito dell'ablazione di un adenoma paratiroideo una rimineralizzazione per lo meno dell'osso, non

sappiamo se anche del restante organismo. Questo apparente contrasto rileva anche Leriche (19) il quale tuttavia osserva che le ossificazioni anormali riscontrate nella economia sono sempre secondarie ad una rarefazione di vicinanza. Inoltre per Oppel (citato da Leriche (19) le ossificazioni presenti in corso di poliartrite anchilosante, potrebbero anche essere dovute ad una ritenzione calcica, nel senso di una insufficienza relativa di eliminazione urinaria e fecale. Nelle malattie ossee ipercalcemiche in rapporto con le paratiroidi, la ipercalcemia potrebbe teoricamente dipendere quindi da due fattori: o da una decalcificazione verificantesi a livello delle ossa, o da una diminuzione di eliminazione del Ca, o dai due fattori assieme; possibilità questa per ora puramente teorica. Mentre che se ancora una volta vogliamo riportarci al morbo di Recklinghausen, l'unico sicuro rappresentante dell'iperparatiroidismo umano, vediamo che in esso, ed in modo indubbio nell'iperparatiroidismo sperimentale, l'osservazione obbiettiva ha con certezza messo in evidenza un'aumentata eliminazione di Ca testimoniata dalla ipercalcemia.

Abbiamo quindi una serie di dati contraddittori tra i quali è ben difficile muoversi, e orientarsi verso la verità. Tuttavia dall'insieme delle osservazioni dei ricordati autori un concetto sostanzialmente emerge, anche se inespresso, che merita di essere sottolineato e cioè la possibilità che il secreto paratiroideo nè fissi nè mobilizzi il Ca, ma presieda alla sua normale distribuzione nell'organismo. E a questo proposito è interessante ricordare che Hueger (citato da Leriche (19)) ha ottenuto il formarsi di depositi calcarei eterotipici in alcuni organi di cani trattati con forti dosi di estratto paratiroideo. Concetto questo di notevole interesse che potrebbe darci ragione di molte delle apparenti contraddizioni, e sul quale avremo ancora occasione di ritornare, ma che per quanto interessante non può al momento essere considerato che come una ipotesi ingegnosa.

E non sono con queste ancora finite le contraddizioni che ovunque si riscontrano nella letteratura e che testimoniano della incertezza delle nozioni teoriche. Per esempio gli stessi Autori che intervennero con successo sulle paratiroidi per sindromi di decalcificazione, viste apparire di poi delle manifestazioni tetaniche post-operatorie, tentarono porre a queste rimedio somministrando del Ca. Ed in genere per lo più con successo, almeno apparente. A parte l'efficacia terapeutica, che naturalmente giustifica a posteriori ogni tentativo, la somministrazione di Ca in questi malati appariva a priori giusta? Certamente no. Infatti: una iperfunzione paratiroidea produce ipercalcemia e decalcificazione dell'organismo; si asportano allora in parte le paratiroidi: se la asportazione risulta troppo abbondante ne sussegue tetania. Come si comporta, noi ci chiediamo, in questo momento il ricambio del Ca? Nel sangue vi è ipocalcemia; l'eliminazione urinaria è diminuita fortemente; la deduzione logica dovrebbe quindi essere che è in corso una rapida, forse troppo rapida deposizione di Ca nei tessuti. Se dunque l'intervento è stato troppo generoso, o tale risulta per choc momentaneo delle residue ghiandole, si dovrebbe supporre che l'intero organismo non solo venga ad essere più ricco in Ca di prima, ma che diminuendo l'eliminazione di questo, Ca si venga accumulando con un ritmo anche più rapido di quanto si desiderasse.

Insorgendo dei disturbi in tali condizioni, la logica a tutto dovrebbe portare eccetto che alla somministrazione di nuovo Ca, di cui l'organismo è già al momento in superbilancio. Tuttavia, ripetiamo, i risultati paiono buoni. Anche qui di spiegazioni positive basate su fatti accertati nessuna ne abbiamo che ci soccorra e dobbiamo contentarci di ipotesi. Ci sembra si potrebbe ad esempio supporre che i disturbi più accentuati ed acuti siano da riferirsi alla rottura dell'equilibrio elettrolitico del plasma per la brutale ipocalcemia che, rotto bruscamente l'equilibrio patologico, si instaura, forse per troppo rapida fissazione di Ca per parte dei tessuti. Se così fosse la somministrazione di sali di Ca, rialzando transitoriamente la calcemia, potrebbe dar conto dei risultati palliativi ma indubbiamente ottimi di questo mezzo terapeutico.

Dunque una congerie di nozioni più o meno accertate, ma talune sicurissime, in apparenza in aperta contraddizione fra loro, fra le quali singolarmente difficile riesce trovare il filo conduttore.

Per il momento, per fissare le idee, possiamo dire che fra contenuto calcico del sangue e dei tessuti non solo non vi è obbligatorio parallelismo, ma può esistere, ed esiste spesso, netto antagonismo. Possiamo dire che la ipercalcemia riscontrabile in talune contingenze patologiche non rappresenta un'aumentata ricchezza in Ca dell'organismo, ma al contrario che l'eccesso di Ca circolante è espressione di mobilizzazione di questo elemento dai suoi depositi naturali e del suo avviamento alla eliminazione.

In complesso non è ancora stabilita con sicurezza la modalità di azione del parathormone rispetto al Ca, la cui smobilitazione o difetto di fissazione sarebbe stata osservata in condizioni morbose che riconoscono a loro base tanto una iper che una ipofunzione delle paratiroidi.

Comunque un fatto risulta sicurissimo ed è questo: che per attività delle paratiroidi (comunque indirizzata) e così verosimilmente sotto altri e diversi influssi, calcio può rapidissimamente venire mobilizzato dall'osso e rapidissimamente in questo rideporsi. Abbiamo detto rapidissimamente, ed infatti, benchè ogni indagine diretta manchi in questo campo, gli esami radiologici ci dimostrano variazioni nell'intensità dell'opacità ossea susseguire con immediatezza singolarissima ad interventi sulle paratiroidi. Ad esempio, nel caso di morbo di Recklinghausen descritto da Frugoni ed Alessandri (18), già 3-4 settimane dopo l'ablazione dell'adenoma paratiroideo l'esame radiografico dimostrava netto ispessimento della corteccia ossea. Osservazione questa che senz'altro (e non è certo l'unico argomento che in questo senso deponga) ci riporta ad una revisione della fisiologia dell'osso. Accennare brevemente a questo argomento, non ci sembra al lume delle odierne nozioni, uscire dal nostro tema.

L'osso oggi non può più essere considerato alla stregua di una inerte impalcatura, priva nell'età adulta di ogni attività funzionale. Ma va pensato invece come i recenti studi ce lo presentano e ce lo fanno supporre, non solo come un tessuto, ma come un organo quasi, a cui spettano funzioni non indifferenti nell'economia dell'organismo.

Le ricordate osservazioni cliniche sul morbo di Recklinghausen, vere esperienze sull'uomo, dimostrano che un aumento del secreto paratiroideo può provocare una mobilitazione del Ca nell'osso, come dimostrano che una

diminuzione dello stesso secreto può provocare recalcificazione di esso. Ora, siccome l'osso contiene senza dubbio la quantità preponderante del calcio dell'organismo, Ca che non veniva considerato nel bilancio di questo elemento in quanto l'osso stesso era ritenuto, come si è detto, un qualche cosa di statico e di immodificabile; ecco che ora il tessuto osseo viene ad avere un ruolo non solo notevole ma addirittura preponderante forse nel bilancio calcico.

E non le sole paratiroidi hanno azione in questo senso, ma certamente tutta una serie di altri fattori. La composizione chimica normale dell'osso è assai poco studiata, pochissimo le sue variazioni fisiologiche; tuttavia, benchè disperse qua e là nella letteratura e restate senza seguito e risonanza, talune indagini possono trovarsi tutt'altro che prive di interesse.

Già nel 1874 Roloff (20) notava che in cavie tenute a dieta povera di Ca lo scheletro andava incontro ad una netta perdita di Ca, e, ciò che è di grande interesse dottrinario, il decremento del Ca portava seco una parallela diminuzione del fosforo osseo, benchè la somministrazione di questo elemento non fosse stata in alcun modo limitata.

Secondo le analisi di questo A. negli animali tenuti a dieta ricca di Ca, per 100 gr. di osso fresco vi erano 28,6 gr. di Ca; 22,1 gr. di P_2O_5, contro cifre rispettivamente di 6,3 gr. e 4,9 gr. negli animali a dieta calciopriva. Differenze come si vede quindi veramente enormi. Ma se anche quantitativamente i risultati di Roloff possono essere discutibili (forse infirmati da inesattezze di tecnica) la sostanza dei fatti appare fuori di discussione. La confermano altri Autori con divari di cifre per verità assai minori e fra essi ricorderemo Voit (21), Billelt (22), Aron e Sabauer (23), ecc.

E così da numerosi autori fu osservata diminuzione di ceneri, di Ca, e quasi sempre anche di fosforo nello scheletro particolarmente di animali da esperimento, ma anche nell'uomo in diverse contingenze morbose quali l'osteomalacia, il rachitismo, ecc., (Mac Cruden (24), Gassmann (25), Telfer (26), Elliot, Creichton e Orr (27) ricerche che possiamo qui solamente accennare, ma che tutte dimostrano la possibilità di rapidi scambi minerali tra l'osso e il restante organismo. Particolarmente interessante nelle ricerche di Elliot e collaboratori la constatazione che non tutte le ossa si comportano egualmente, ma che ad esempio nei ratti indotti in istato di rachitismo, mentre diminuisce il contenuto in ceneri di tutte le ossa dello scheletro, aumenta quello della mandibola.

E siccome nelle antiche e interessanti ricerche di Roloff, abbiamo segnalato il reperto che una dieta calciopriva induce alterazioni ossee rivelate dalla diminuzione di calcio e di fosforo, elemento questo che non fu per niente razionato; val la pena di ricordare le belle e più recenti ricerche di Gutmann e Franz (28) che videro tra l'altro apparire lesioni simil-rachitiche (con abbassamento del fosforo inorganico plasmatico) per somministrazione generosa di fosforo con gli alimenti (86 mmgr. % di fosforo contenuto negli alimenti).

Quindi una sindrome simil-rachitica e pertanto di decalcificazione per sola larga somministrazione di fosforo.

Abbiamo in ciò evidentemente un'altra prova degli stretti rapporti funzionali che legano nell'economia dell'organismo questi due elementi, rapporti purtroppo ancora troppo oscuri e mal noti.

Ma per ritornare alla fisiologia dell'osso e senza dilungarci di più, già i dati che abbiamo riportato indubbiamente testimoniano dell'alta dignità biologica e funzionale di questo tessuto.

L'osso dunque deve oggi venire considerato come un deposito di sali minerali al quale con ogni verosimiglianza l'organismo attinge per mantenere costante nel sangue, ed attraverso ad esso nei tessuti, il tasso di alcuni elementi, del Ca in special modo. Ed il meccanismo di questa riserva diciamo così a disposizione dei bisogni cellulari, fa perno principalmente su due fattori: uno umorale in dipendenza delle paratiroidi, delle vitamine introdotte, e verosimilmente di altri ormoni; uno vascolare dipendente dal sistema vasomotore. Tutte le volte infatti che in corrispondenza di un tessuto osseo la circolazione si fa più attiva, l'osso stesso si rarefà come Leriche e Policard hanno dimostrato.

Non dobbiamo del resto dimenticare quella che è la provenienza embriologica dell'osso, che altro non rappresenta, come ognuno sa, che una forma di differenziazione del tessuto connettivo. Tessuto connettivo, che esso pure trascurato fino a pochi anni or sono nella sua attività fisiologica, e solo considerato come un tessuto di sostegno e di congiunzione, viene viceversa oggi tenuto in conto di un vero sistema cui spetta una complessa attività biologica. In particolare è ben noto che per l'appunto al connettivo si riconosce oggi la massima importanza quale regolatore dell'equilibrio elettrolitico, del bilancio acido-base, ecc., e chiara dimostrazione ne abbiamo in una larga serie di ricerche (Schade, Zondek, Condorelli, Volterra, ecc.) che sarebbe fuori di luogo qui specificare.

Possiamo invece concludere, per quanto riguarda il tessuto osseo, che nella sua genesi troviamo un argomento di ben ampia portata che ancora ci riafferma nel concetto, che si può ritenere per lo meno nelle sue grandi linee pacifico, che cioè l'osso cui prima al di fuori del suo compito di sostegno si era negata dignità funzionale, va invece ritenuto coefficiente prezioso dell'equilibrio fisico-chimico dell'organismo al cui mantenimento attivamente coopera.

Ma, ritornando addietro, ricordiamo che abbiamo trovati dati contraddittori relativamente all'azione delle paratiroidi, e che di fronte a elementi che fanno pensare l'ormone paratiroideo atto a provocare già fisiologicamente una perdita di Ca per parte dell'organismo, di fronte agli opposti argomenti clinici che trovando benefico il Ca nella tetania paratireopriva fanno pensare ad una azione fissatrice sul Ca del parathormone, di fronte ancora all'ipotesi prima avanzata che il parathormone non accresca nè diminuisca la quantità di calcio nell'organismo, ma ne modifichi la sua distribuzione; di fronte a queste varie ipotesi un'altra ve ne è di notevole valore che per l'appunto dallo studio del comportamento dell'osso in diverse evenienze morbose ci è suggerita, ed è la ipotesi che funzioni antagoniste spettino al parathormone in rapporto alla sua dosatura. Non è a priori da escludersi che a dosi piccole si abbia azione fissatrice; a grandi dosi smobilizzatrice del Ca. È questo un modo di vedere che trova conforto per analogia particolarmente nell'attività dell'ergosterina irradiata sul sistema osseo. È noto che questa sostanza si comporta per l'appunto in tal maniera. È noto che la sindrome rachitica, sindrome nettamente di decalcificazione e di mancata cal-

cificazione, è dovuta a deficienza di questo elemento. È noto che la somministrazione di Ergosterolo irradiato è capace di correggere un precedente rachitismo provocando la calcificazione ossea. D'altra parte noi anche sappiamo che in animali sani il sopradosaggio di ergosterina porta ad una sindrome similrachitica con decalcificazione ossea, ed inoltre, reperto di notevole importanza e del quale non sfuggirà l'analogia con quanto prima è stato ricordato a proposito del parathormone, porta alla formazione di depositi calcici in altri organi e tessuti (Kreitmair, Moll, Kroetz, Hottinger). Sul quadro clinico e sul comportamento del chimismo minerale nel rachitismo vero, ossia nel quadro da carenza di ergosterolo, ci sembra superfluo spendere parole: troppo esso è noto ed universalmente conosciuto. Solo ci piace rilevare che questa (tanto se spontanea che se provocata) è una forma tipicamente da decalcificazione (non soltanto da diminuita calcificazione ossea) e che decorre con una calcemia che vorremmo considerare praticamente normale, anche se da taluni autori è dato un aumento e da altri autori una diminuzione della calcemia (si tratta sempre di cifre assai tenui) mentre, con assoluta costanza e parallelismo alla gravità del quadro clinico, è diminuita la fosfatemia (fosforo inorganico). Iniziata la somministrazione di ergosterolo si inizia rapidamente la mineralizzazione ossea e con essa rapidamente torna alla norma la composizione chimica del plasma. Se ora si passa al sopradosaggio dell'ergosterolo stesso interviene una nuova sindrome di decalcificazione, simile ma non identica a quella da carenza di tale vitamina. Di questo quadro morboso, fino ad oggi almeno noto solo come quadro sperimentale, essendo meno conosciuto non ci sembra inutile nè fuori del nostro argomento dare un breve quadro, il che faremo molto succintamente seguendo, fra le tante, le esperienze di Robert Soeur (29).

Questo Autore sperimentando su cavie giovani trattate con larghe dosi di ergosterolo irradiato ebbe come risultati generali: un arresto di crescita in tutti gli animali, una perdita di peso assoluto e relativo ed una serie di altri sintomi: inappetenza, diarrea, perdita di peli ecc.; quindi, dopo un certo tempo, i soggetti venivano a morte. All'autopsia si riscontrava che le sezioni di organi trattati alla Von Kossa rivelavano la presenza di depositi eterotipici di Ca, specie nei reni, cuore, aorta, più raramente nei polmoni, stomaco o intestino, conformemente ai già ricordati risultati di altri autori. In cinque casi inoltre, sacrificando gli animali quando si trovavano in precarie condizioni, la calcemia apparve aumentata: da 10,4 a 11,6 mmgr. % contro 9,5, 10,5 mmgr. % dei soggetti normali. Dal punto di vista osseo il fenomeno che più colpiva era un evidente riassorbimento; lo strato corticale delle ossa lunghe era divenuto sottile; i canalicoli di Havers più ampi del normale erano ripieni di midollo che nulla presentava di patologico e di osteoblasti. Queste alterazioni erano sopratutto manifeste nelle metafisi delle ossa lunghe e nelle regioni iuxta-cartilaginee delle costole. Si verificano infine frequentemente fratture patologiche totali o parziali. Lo stesso Autore, sperimentando poi su topi adulti otteneva risultati simili a quelli fornitigli dalle giovani cavie. Solo, data la maggiore sensibilità dei ratti, i fenomeni si svolgevano in modo più rapido. Vi era ipercalcemia (14,7) iperfosfatemia (8,4) alterazioni ossee simili a quelle riscontrate nelle cavie; calcificazioni eterotipiche più notevoli.

Le ricerche che abbiamo ora riportato a titolo di esempio ci danno un quadro dell'iperdosaggio da ergosterolo abbastanza ampio, chiaro e nelle grandi linee sufficientemente conforme alla abbondante sperimentazione in materia, sì da esimerci da maggiori dettagli. Dall'insieme dunque risulta che quadri abbastanza simili (non sovrapponibili nè l'uno nè l'altro) alle osteopatie paratiroidee, come oggi si tende a chiamarle, possono aversi tanto per difetto che per eccesso di ergosterolo.

Potrà farsi eguale ipotesi per il parathormone? Certo le analogie fra queste due sostanze sono notevoli e non solo limitate a quelle ora esposte; analogie tali da permettere, sembra a volte almeno, azione vicaria tra l'una e l'altra. È argomento questo che ben meriterebbe di essere studiato a fondo.

Ricorderemo solo qualche dato a titolo di esemplificazione. Così è stato visto sperimentalmente su conigli che gli incidenti consecutivi a paratiroidectomia venivano beneficamente influenzati dalla somministrazione di Ergosterolo irradiato (Lesné, Dubois, e Simmonet (30)). Questi Autori videro infatti che la tiro-paratiroidectomia era seguita nel coniglio da accidenti tetanici mortali con ipocalcemia nel 70 % dei soggetti operati. Il 30 % degli animali sopravviveva invece indefinitamente. Ora somministrando ergosterolo irradiato per bocca, alla dose di 1 centgr. al giorno, nelle medesime condizioni sperimentali essi osservarono che, se l'ipocalcemia post-operatoria compariva come di regola, non era seguita però da accidenti di tetania nè da altri sintomi di sorta. Questo trattamento inoltre accresceva notevolmente la durata della sopravvivenza, essendo questa in media di 17 giorni nei soggetti trattati, inferiore a 4 giorni nei soggetti soltanto paratiroidectomizzati. Constatarono infine che le convulsioni non apparivano che qualche ora prima della morte. Vi sarebbe quindi in questo caso una certa similitudine di azione fra Ergosterolo e Parathormone. Ed anche i quadri ottenuti con sopradosaggio di queste due sostanze avrebbero molti punti di contatto. György (31), trattando dei giovani ratti in crescenza con circa 5 milligr. di Ergosterina irradiata al dì, e tenendoli ad una dieta normale non molto ricca di Ca, vide apparire un'ipercalcemia, da 15 a 17 milligr. % contro circa i 10 milligr. % dei soggetti normali.

Inoltre si stabilì un quadro di decalcificazione con zone di osteoporosi specialmente alle diafisi e alle subepifisi e l'autore pensa a questo proposito che la sostanza spongiosa degli strati ossei subepifisari rappresenti una specie di deposito e di magazzino di Ca più facilmente mobilizzabile, senza però spiegare nè documentare le ragioni di questo suo concetto.

E molte altre ricerche similari sui rapporti fra ergosterolo irradiato e Ca sono state fatte (Levaditi e Li Yuan Po (32) ecc.) che tralascio per brevità.

Ma se come prima dicevamo da molte osservazioni accertate risulta da un lato che di una certa analogia si può parlare nei confronti fra Parathormone ed Ergosterina irradiata (le esperienze sopra riportate depongono anche in questo senso) bisogna altresì dire che d'altro lato un certo antagonismo è forse a volte riscontrabile fra questi due elementi.

Verger, Delmas-Marsalet e Broustet (33) hanno per esempio pubblicato un caso di tipico morbo di Recklinghausen con fratture spontanee, che dopo diversi e infruttuosi tentativi terapeutici, fra cui un prolungato trattamento con raggi ultravioletti, fu visto volgere a guarigione funzionale dopo un lungo

periodo di cura consistente in iniezioni endovenose di gluconato di Ca, e di 50 goccie al giorno di Ergosterolo irradiato.

In questo caso Parathormone ed Ergosterina irradiata agirebbero dunque in qualità di antogonisti. Ma anche senza voler troppo valorizzare questo caso clinico, indubbiamento interessante, ma unico nella letteratura e al quale quindi non si può per ora attribuire valore probativo, non saranno certamentemente sfuggite le differenze sostanziali nel componente minerale tra le sindromi da carenza e da iperdosaggio di queste due sostanze. Nella carenza vitaminica (rachitismo) si ha abbassamento del fosforo plasmatico e calcemia praticamente normale; nella carenza di parathormone (tetania) si ha ipocalcemia di grado notevole mentre non risultano variazioni del tasso fosforico. Al contrario nell'iperdosaggio di ergosterolo (quadro sperimentale) si ha ipercalcemia accompagnata da iperfosfatemia; nell'iperdosaggio da parathormone (quadro sperimentale e morbo di Recklinghausen) si ha pure ipercalcemia ma con ipofosfatemia.

Tacendo per brevità di numerosi altri reperti, ci pare utile marcare che le differenze ora accennate non possono essere tenute in conto di dettagli su cui si possa anche sorvolare, chè, per la loro natura stessa, stanno ad indicare una diversità sostanziale di meccanismo morboso. se anche il quadro clinico ultimo cui esso porta, possa per avventura coincidere od assai somigliare. E questo abbiamo tenuto a mettere in rilievo perchè se è giusto, colpiti da qualche analogia esterna tra vitamina antirachitica e parathormone, pensare per similitudine ad una azione duplice e contrapposta del parathormone stesso a seconda del suo dosaggio, questa similitudine non può valere che ad indicare una via di ricerca forse proficua, ma certamente non costituisce di per sè, non diciamo una prova, ma neanche un argomento favorevole.

Ora vediamo se allo studio dei fatti questa possibilità regge o meno. Specificamente nulla ci dice in questo senso la letteratura, chè questa questione crediamo di essere i primi ad affrontare; tuttavia da taluni reperti collaterali qualche notizia per lo meno indiretta può essere ricavata, e diciamo subito che tali indizi depongono, a nostro giudizio, tutti in senso negativo di fronte alla questione che ci siamo posta.

Infatti non risulta che nella spontanea umana carenza da parathormone (tetania) si vada incontro a fenomeni di decalcificazione per lo meno di un qualche rilievo. Per esattezza qualche osservazione che depone in questo senso esiste nella letteratura, ma si tratta di fatti di scarso rilievo, così rari e non univoci, che non sapremmo attribuire loro particolare valore. D'altra parte introducendo parathormone sia in organismi che di esso si trovano in carenza, sia in organismi sani, si assiste, è noto, ad un aumento della calcemia coì strettamente proporzionale alla dose di parathormone qualunque essa sia, che, come si sa, tale aumento è stato adottato appunto come criterio per la titolazione del parathormone stesso. Ora viceversa nel caso supposto parrebbe logico si dovesse, somministrando parathormone ad un animale paratireoprivo, osservare in un primo tempo una determinata azione, che si invertisse quando le dosi introdotte divenissero eccessive e quindi tossiche, come abbiamo visto intervenire nell'animale rachitico trattato con valori normali od ipernormali di vitamine.

Non riteniamo con questo di aver risolta la questione da noi prospettata e che anzi tuttora ci sembra meritevole di attento studio; solo possiamo dire che.

al momento attuale, delle diverse teorie ventilate appare forse la meno aderente alla realtà dei fatti.

Ed allora e per concludere, mentre possiamo affermare con assoluta sicurezza che le paratiroidi hanno influenza certa e costante sul ricambio del Ca, e che anzi forse questa è la principale delle loro attività, non siamo per nulla in grado di specificare di che genere sia tale attività; diversi dati costringendoci a pensare ed a supporre, come già abbiamo lungamente dettagliato, in senso antagonista. Bisogna però riconoscere che, per chi guardi la questione ex novo, senza preconcetti, liberandosi e rendendosi indipendente dalle questioni dottrinarie e dalle diverse teorie da esse sorte, per chi voglia basare il proprio modo di vedere solamente sui fatti obbiettivamente emersi e sicuramente accertati, parrebbe oggi prevalere il concetto che l'ormone paratiroideo è elemento anzichè economizzatore, come le vecchie teorie di Erdheim volevano, mobilizzatore e impoveritore del Ca dell'organismo, forse e sopratutto regolatore della normale distribuzione del Ca fra i singoli organi e tessuti.

Ma questa che noi prospettiamo non è nemmeno una ipotesi: è soltanto il nostro personale modo di vedere, il concetto che della questione ci è parso indispensabile formarci allo scopo di dare una base al piano di ricerche che ci proponevamo di svolgere.

Solo lo studio accurato ed il più possibile completo del ricambio minerale e particolarmente calcico in rapporto alle paratiroidi, potranno dire se e quanto vi sia di vero nel concetto ora enunziato. Allo studio di qualche lato almeno di questo complesso problema è dedicato il presente lavoro.

Ricerche personali.

Non crediamo che dal lato sperimentale la questione non possa essere risolta che attraverso un vasto ed organico piano di ricerche che affronti il problema in tutti i suoi lati; ci sembra indispensabile determinare il contenuto calcico separatamente in tutti i diversi organi e tessuti in animali in sopradosaggio di parathormone; in animali trattati con dosi piccole di esso parathormone; ed infine in animali paratireoprivi. Queste cifre dovrebbero essere raffrontate con quelle ricavate dal dosaggio globale del calcio nell'intero organismo. Ed infine appare necessario stabilire per ogni singolo gruppo di animali il bilancio dell'introduzione e dell'eliminazione del Ca nei diversi periodi.

Si tratta evidentemente di una enorme mole di lavoro e di superare difficoltà tecniche non indifferenti, nel maggior numero dei casi di cominciare dallo stabilire i corrispondenti valori fisiologici per lo più non o mal noti. Verosimilmente solo tali difficoltà di ordine materiale si sono frapposte fino a qui alla esecuzione di tali indagini, ma è evidente che solo battendo questa strada si potrà veramente chiarire l'attività delle paratiroidi esplicata in relazione al ricambio calcico e minerale.

Allo studio di questi problemi vado da lungo tempo lavorando, sotto la guida del prof. Melli che qui ringrazio. Sarà intanto riferito su di una parte limitata di un primo gruppo di ricerche.

Siamo partiti per le ricerche di cui adesso riferiremo dalle osservazioni di Jaffè, Bodansky e Blair (34) i quali contrariamente a Macleod e Taylor (35) che ritennero la cavia insensibile al parathormone, la trovarono non solo sen-

sibile a questo, ma riuscirono a riprodurre in essa un quadro clinico ed anatomo-patalogico estremamente simile a quello dell'umano morbo di Recklinghausen. Questi autori sperimentarono su cani e su cavie; da queste ultime ebbero i risultati più brillanti; ottenendo sì nei cani un riassorbimento nella zona corticale spugnosa, ma non però la tipica sostituzione fibrosa. Il diverso comportamento dei due animali fu riferito a differenze riscontrabili nel metabolismo di essi, e al fatto inoltre che nel cane si giunge ad un'ipercalcemia mortale in tempo così breve da non permettere il prodursi di lesioni ossee.

Trattando invece delle cavie, questi autori videro sorgere in esse un quadro del tutto simile a quello dell'osteite fibroso cistica, con decalcificazione seguita da sostituzione di tessuto fibroso, con formazione di cisti ossee racchiudenti proliferazioni a cellule giganti, ecc. Questi animali, del peso circa di 300-400 grammi, non erano tenuti a dieta speciale e venivano iniettati o con dieci unità di parathormone al giorno per un periodo di 3-4 settimane, oppure con venti unità al giorno per 2-3 settimane, o infine anche facendo una iniezione unica di circa 60 unità.

Wilder e Johnson (36), circa un anno più tardi, ripresero queste esperienze su cani e topi giovani, ed anche essi videro riprodursi, sotto la influenza di ripetute iniezioni di parathormone (da 2 a 20 unità al giorno), le caratteristiche alterazioni scheletriche del morbo di Recklinghausen: riassorbimento lacunare delle trabecole e della corticale dell'osso con rimpiazzamento del midollo e della corteccia per parte di connettivo fibroso, formazione di cisti con cellule giganti ecc. (1).

Noi ci siamo proposti di dare più sicura base a queste osservazioni, determinando direttamente nelle ossa e nel sangue il contenuto in Ph e Ca dopo un trattamento con parathormone. Determinazioni che per l'osso non erano state mai eseguite e che a priori apparivano capaci di dare sicura base sperimentale alla affermata decalcificazione, spesso ammessa sulla scorta di dati collaterali, ma mai direttamente constatata. Facendo fede sugli ora ricordati reperti di Jaffé, Bodansky e Blair scegliemmo ad animale da esperimento la cavia; un gruppo di sei animali è stato trattato per la durata di venti giorni con 25 unità di parathormone al giorno per cavia; altri due animali hanno subito il medesimo trattamento per un periodo di trenta giorni; un gruppo di sei cavie normali è stato tenuto per controllo.

Prima di iniziare il trattamento venne prelevato sangue a tutti gli animali, compresi i controlli, per la determinazione del tasso del Ca nel sangue. Il sangue fu prelevato preferibilmente a digiuno, ma inconstantemente tuttavia, facendo fede per questo a numerose ricerche che dicono non presentare la calcemia notevoli variazioni in rapporto coi pasti.

Le determinazioni furono eseguite sul siero, per quanto possibile privo di emoglobina, preferendo questo al sangue totale come vero rappresentante dell'equilibrio elettrolitico dell'organismo, e preferendo inoltre non andare sog-

---

(1) Questi autori sottoposero inoltre un uomo di 35 anni, volontariamente offertosi, ad un trattamento giornaliero di 50 unità di parathormone, constatando in breve tempo le caratteristiche modificazioni del metabolismo minerale; ipercalcemia, ipofosfatemia, ipercalciuria e iperfosfaturia. Circa al dodicesimo giorno insorsero dolori ossei e astenia muscolare come ad un dipresso è riscontrabile nell'osteite fibroso-cistica, e fu dovuto sospendere l'esperimento.

getti al piccolo errore portato dal contenuto in Ca dei globuli rossi, per quanto questo sia stato dimostrato così piccolo da essere praticamente una entità trascurabile. Nelle medesime condizioni fu nuovamente determinata la calcemia al termine del trattamento e parallelamente nei controlli. Su questo materiale fu eseguito anche il dosaggio del Ph, che non fu ricercato prima del trattamento per non sottrarre troppo sangue agli animali.

Sull'osso fu determinato il contenuto in Ph ed in Ca ed inoltre da un lato il residuo secco e il contenuto idrico, dall'altro le sostanze organiche e le ceneri.

Va notato che fra i due gruppi di determinazioni non esiste nessun rapporto in quanto che il prelevamento del residuo secco dopo sgrassamento non fu compiuto quantitativamente, e ciò allo scopo di evitare possibili cause d'errore asportando frammenti o peluzzi di carta provenienti dai ditali estrattori.

La quantità di ceneri contenute nell'osso è stata determinata perchè capace di dare indicazioni generiche sulla demineralizzazione di esso, non solamente del suo contenuto in Ca, e perchè sappiamo d'altra parte dai lavori della scuola di Rondoni, unici esistenti (Pozzi e Preto 37) che effettivamente in animali sottoposti a sopradosaggio di parathormone è riscontrabile una diminuzione di esse ceneri.

La determinazione del peso umido e secco e quindi della perdita di acqua (determinazione sicuramente inesatta giacchè per la necessità di pulire rapidamente l'osso non furono tolti del tutto i frustoli di tessuto ad esso aderenti) è stata fatta perchè capace forse di dare qualche utile ragguaglio, nonostante le imprecisioni ora riportate e imposte dalla tecnica. Infatti appariva possibile che, come in sostituzione dell'elemento minerale diminuito si ha un aumento relativo di sostanza organica (diminuzione di ceneri) così potesse aversi anche un aumento relativo di acqua. Molto più che svariate alterazioni nel ricambio idrico sono state da molte parti ammesse anche al seguito di turbata funzione paratiroidea.

Per avere dei dati attendibili di confronto nei dosaggi del Ca eseguiti sulle ossa, non essendo possibile confrontare come per il sangue i reperti prima e dopo il trattamento con parathormone, eseguimmo un certo numero di determinazioni in animali normali. In un gruppo di 3 cavie le determinazioni vennero fatte sul residuo secco dell'osso, non sgrassato, e come cifra media ottenemmo 25,86 gr. di Ca %. In un altro gruppo di 6 cavie le determinazioni vennero fatte contemporaneamente a quelle dei soggetti trattati; e, come in questi, venne usato il residuo secco dell'osso dopo sgrassamento. Come cifra media si ottenne questa volta un contenuto di 25,67 gr. di Ca % (vedi tabelle).

A rendere più complete le nostre indagini, le cavie 3, 4, 5 del primo gruppo (trattato per 20 giorni) furono radiografate per orientamento dopo il trattamento. Le due cavie 7, 8 del secondo gruppo (trattato per 30 giorni) furono radiografate prima e dopo il trattamento stesso. Inoltre sono stati allestiti preparati istologici delle ossa di soggetti normali e dei soggetti iniettati con parathormone.

Le cavie erano del peso di circa 300-400 gr. l'una; i soggetti prescelti erano maschi per evitare che eventuali gravidanze falsassero le ricerche;

adulti, allo scopo che le ossa non si modificassero in corso di trattamento. Non furono usate diete speciali.

È stato usato parathormone Lilly (preparato secondo il metodo Collip) in fiale da 5 cc. contenenti 100 unità. Il parathormone veniva iniettato sotto cute, lungo la schiena in un un primo periodo, nel sottocutaneo dell'addome in un secondo periodo. Questo perchè dopo un certo numero di punture, la zona in cui si iniettava diveniva leggermente infiltrata e dura. Fu questo l'unico inconveniente dato dal trattamento, nel resto benissimo tollerato.

Per le calcemie di partenza venivano prelevati dalla carotide di ogni soggetto circa 5 cc. di sangue.

Parecchi giorni di riposo erano poi concessi all'animale prima di iniziare il trattamento. Per le calcemie da eseguirsi a fine del trattamento il sangue veniva raccolto tre ore dopo l'ultima iniezione di parathormone, in maggior quantità possibile, dalla carotide dell'animale che veniva così ucciso per dissanguamento.

In questi piccoli interventi non fu mai usata narcosi. Ottenuto così il sangue, questo veniva fatto sierare in termostato. Il siero veniva ricavato per centrifugazione, e conservato (quando non fosse stato usato immediatamente, il che però costituì una eccezione) in provette paraffinate, in ghiacciaia.

La determinazione del contenuto in Ca del siero veniva eseguita secondo il metodo Melli semplificato, semi micrometodo (38) Come di consuetudine ogni determinazione veniva fatta in doppia copia.

Inoltre immediatamente dopo la morte di ogni animale, si prelevò in ognuno di essi il femore sinistro. Il femore, appena prelevato, venne il più rapidamente possibile pulito dai tessuti molli aderenti e dal midollo; questo nel modo migliore concesso dalla rapidità necessariamente imposta dal pericolo che l'osso subisse una perdita notevole dell'umidità. Quindi l'osso venne messo in un pesafiltro a tenuta perfetta, e precedentemente tarato, e subito pesato alla bilancia analitica. Portato quindi in stufa a 96° dove era lasciato 40 ore. Dopo raffreddamento in essiccatore, si ripetè la pesata. Si determinò così la perdita di acqua subita dall'osso. L'osso, ora ben secco, venne pulito esternamente ed internamente colla massima cura; quindi sbriciolato con grosse pinze, ed infine finemente tritato in mortaio. La polvere di osso fu poi raccolta in piccoli ditali estrattori numerati, che vennero quindi tenuti per 14 ore in alcool bollente (pallone munito di refrigerante a ricadere). L'alcool fu rinnovato una volta o due nel corso dell'estrazione. Dopo 14 ore circa di permanenza in alcool, i ditali estrattori vennero tolti, rapidamente asciugati e portati al Soxlet dove si estrassero con etere per 24 ore. Noi eseguimmo in sostanza per questa parte dell'operazione quasi alla lettera la tecnica di Betke, Steenlock e Nelson (39) consigliata da Rondoni e di cui si servirono recentemente anche Pozzi e Preto. Dopo 24 ore si trasferì la polvere di osso in crogiuoli numerati corrispondentemente e tarati dopo essiccamento. I crogiuoli vennero poi posti in stufa a 96 gradi per un'ora, raffreddati in essiccatore e nuovamente pesati alla bilancia analitica, determinando così la quantità di osso secco e sgrassato posto in opera.

Fatto questo si procedeva all'incenerimento dell'osso. Il crogiuolo, posto allora in posizione inclinata su di un triangolo, fu riscaldato con un becco

Bunsen, poco per volta, iniziando il riscaldamento dall'orlo del recipiente ed avendo cura di proiettare contemporanamente la fiamma di un altro Bunsen nell'interno del crogiuolo stesso, allo scopo di evitare ogni possibile perdita di sostanza. Quando la polvere di osso non emetteva più fumo, il crogiuolo veniva posto in muffola elettrica e ivi tenuto fino a completo incenerimento (3 ore circa).

Dopo raffreddamento si procedeva ad una nuova pesata alla bilancia analitica, determinando così la percentuale di cenere. Va notato che le ceneri, e più ancora la polvere d'osso secco grassato sono notevolmente igroscopiche; di necessità la pesata deve essere eseguita il più rapidamente possibile.

Dovemmo di poi allestire le soluzioni delle diverse ossa, su cui dosare il Ca. Queste vennero fatte riprendendo la polvere d'osso in HCl N/I, usato in quantità proporzionale al peso dell'osso da riprendere (in ragione di 5 c.c. di HCl N/I per 100 milligr. di osso secco sgrassato), e portando poi tutto a 100 c.c. in palloncino tarato, con acqua distillata.

Per facilitare lo scioglimento della polvere di osso in HCl sarà bene scaldare il crogiuolo con un becco Bunsen, rimescolando contemporaneamente la soluzione con una bacchetta di vetro. Il liquido non va portato però all'ebollizione per evitare il pericolo che piccole goccie di HCl siano proiettate all'esterno. Il crogiuolo e la bacchetta di vetro andranno poi naturalmente lavati 2-3 volte con acqua distillata, ed il liquido di lavaggio verrà ogni volta travasato nel palloncino che dovrà essere portato a marca.

Noi ottenemmo così una soluzione contenente in 100 cmc. tutto il nostro osso. Non sempre le soluzioni erano però limpide. Ma lo diventavano quando veniva fatta una ulteriore diluizione, calcolata in modo da contenere un milligrammo di osso secco per 1 cmc. Di questa seconda ed ultima soluzione si prelevò 1 cmc. sul quale venne eseguito il dosaggio del Ca secondo il metodo Melli, già usato per la determinazione delle calcemie, riprendendo naturalmente il metodo dopo la dealbuminazione che qui veniva a mancare. Unica divergenza di tecnica fù l'aggiunta al centimetro cubo di soluzione di osso, di 1 cmc. di cloruro di ammonio al 10 %, che invece non era stato addizionato nella determinazione della calcemia. E questo fu fatto perchè nella determinazione della calcemia il cloruro di ammonio si formava nella neutralizzazione del liquido estrattore, acido per HCl, mentre invece, essendo nella soluzione di osso contenuto sensibilmente meno HCl, cloruro di ammonio si formava in quantità minore. In più per la ricerca del Ca nelle ossa vi è maggior bisogno di cloruro di ammonio per la presenza di maggior quantità di sali di magnesio, per evitare la precipitazione dei quali si aggiunge appunto cloruro di ammonio; ed è noto che tale aggiunta deve essere ad un dipresso proporzionale al contenuto in magnesio.

Presentandosi la necessità di conservare le soluzioni di osso, esse furono tenute in recipienti paraffinati, (come fu detto già per il sangue) allo scopo di evitare che le soluzioni stesse estraessero Ca dal vetro.

Per il dosaggio del Ph nel sangue ci siamo serviti dello stesso siero usato per il dosaggio del Ca del sangue; prelevato quindi allo stesso modo, sierato, conservato, ecc., colle modalità già descritte.

Per il dosaggio del Ph si usò il metodo di Briggs.

Va notato però che parecchie determinazioni furono eseguite, per necessità di cose, con materiale ridotto, partendo cioè da 1 ed anche da 0,50 cmc.

di siero. Le proporzioni degli altri reagenti vennero corrispondentemente calcolate. La determinazione per i campioni più scarsi fù eseguita col microcolorimetro (capacità 1 cmc.). Per le altre determinazioni ci si servì invece del colorimetro normale.

Va notato che alcuni sieri erano lievemente emolizzati.

Per il dosaggio del Ph nelle ossa, come materiale abbiamo usato le stesse soluzioni di osso che ci servirono per il dosaggio del Ca. È già stata riferita quindi la preparazione di questa prima parte.

Per la determinazione del Ph, si procedette essenzialmente secondo la tecnica di Briggs già usata per il sangue, con le seguenti modificazioni:

Partiti dalla soluzione di ceneri di osso contenente 1 milligr. di osso secco per 1 cmc. se ne fece una diluizione in acqua distillata al 50 %, ottenendo una nuova soluzione quindi contenente 1/2 milligr. di osso secco sgrassato per cmc. Da questa nuova soluzione si prelevarono 2 cmc., pari quindi ad 1 milligr. di osso, ed a questi si aggiunse 1 cmc. di acqua distillata.

Come controllo, partendo da una soluzione di fosfato monopotassico contenente 0,1 gr. di Ph per litro, si fecero una serie di diluizioni, scegliendo la più prossima al colore che si otteneva dalla soluzione di osso. Fu scelta all'uopo una soluzione contenente 50 milligr. di Ph % e di questa se ne prelevarono 2 cmc., pari quindi a 0,1 milligr. di Ph.

A questa quantità si aggiunse 1 cmc. di HCl $\frac{N/I}{20}$

In questo modo il contenuto di HCl era con notevole approssimazione uguale nel campione e nelle soluzioni di osso in esame.

Seguendo poi la tecnica originale di Briggs ai liquidi in esame e al controllo furono aggiunti 1 cmc. della soluzione molibdica, 2 cmc. di idrochinone, e dopo rimescolamento, 1 cmc. di solfito. Dopo mezz'ora di riposo i liquidi vennero portati a 10 cmc., mescolati e letti al colorimetro.

In ricerche preliminari ci si era accertati che la ricordata aggiunta di HCL non modificava affatto l'intensità del colore della soluzione, anche se essa aggiunta fosse stata fatta in quantità doppia di quella da noi usata.

Per l'esame istologico delle ossa, subito dopo la morte degli animali per ognuno di essi venne prelevato il femore destro che fù subito messo e conservato in formalina. Dopo alcuni giorni i pezzi furono estratti e decalcificati secondo le norme usuali, in acido nitrico con l'aggiunta di una piccola quantità di formalina per completare la fissazione. Di ogni osso furono poi fatte sezioni in corrispondenza della diafisi e delle due epifisi e le sezioni furono tagliate secondo due piani diversi, parallelo e perpendicolare all'osso stesso.

Le sezioni furono allestite secondo le tecniche usuali.

Risultati delle esperienze e loro discussione. — Dal punto di vista clinico il risultato delle nostre esperienze è totalmente negativo. Come già fu ricordato gli animali in esperimento sopportarono il trattamento in modo del tutto normale, per nulla differenziandosi dal gruppo di animali controllo. In particolare la deambulazione non dimostrò alterazioni di sorta, gli animali essendo sempre vivaci ed agili. La palpazione degli arti ed in generale dello scheletro non rilevò alcuna alterazione, nè si apprezzarono particolari reazioni difensive da dolore.

Per quanto riguarda le radiografie dello scheletro, eseguite in 5 su 8 animali, sostanzialmente non misero in evidenza fatti degni di rilievo; nessun accenno a formazioni cistiche, nessuna lacuna nella densità ossea. Per essere precisi si può dire che *forse* la ombreggiatura ossea appare, nelle radiografie eseguite dopo il trattamento, lievissimamente meno marcata che non prima; gli arti lievissimamente più incurvati che avanti. Ma si tratta di sfumature, di dettagli cui è difficile attribuire un valore preciso, potendo imputarsene a causa lievissime diversità di tecnica (che pure si curò di mantenere identica), lievissima differenza nella sensibiltà delle lastre, ecc. Ci pare più giusto considerare pertanto questi reperti come negativi.

Sacrificati gli animali, l'autopsia non rilevò macroscopicamente nessuna alterazione a carico dell'apparato scheletrico.

L'esame istologico fu pure, praticamente parlando, negativo. Anche qui qualche reperto di dettaglio: lo strato corticale può forse apparire di qualche cosa più sottile, i canali di Havers di qualche cosa più ampi che nei controlli.

Tuttavia nulla che permetta delle conclusioni sia pur lontanamente fondate, nulla di così evidente da non poter essere riportato a piccole variazioni individuali, ampiamente possibili nei limiti fisiologici.

Nel complesso dunque, negatività di questo primo gruppo di ricerche. Noi non possiamo quindi in alcun modo confermare le osservazioni di Jaffé, Bodansky e Blair che, unici, riuscirono con sopradosaggio di parathormone a riprodurre nelle cavie una osteite cistica rarefacente del tipo del morbo di Recklinghausen. Si noti che inizialmente avevamo sperimentato su di un lotto di 10 animali (sui quali qui non riferiamo) con altro preparato paratiroideo con risultati egualmente negativi; solamente in seguito, per porci nelle identiche condizioni sperimentali, ricorremmo al parathormone Lilly (il prodotto originale di Collip, lo stesso usato dai ricordati AA.) che conservammo ed usammo esattamente come da prescrizioni della casa e di altri citati AA. (conservazione tra 0 e + 10 gradi, iniezione sottocutanea, ecc.) curando naturalmente di controllare la data di produzione del materiale.

Si noti ancora che usammo dosi relativamente assai forti e per tempi assai lunghi, superiori gli uni e gli altri a quelli dei ricordati autori Jaffé, Bodansky e Blair. Iniettammo infatti oltre 25 unità quotidiane anzichè 20 unità, e per venti-trenta giorni anzichè per due-tre settimane come fecero gli autori ora citati.

Noi dunque, ripetiamo, non possiamo in alcun modo convalidare i reperti di Jaffé, Bodansky e Blair (non confermati del resto nemmeno dalle recentissime ricerche di Jung; ricerche inedite citate da Leriche 19) ed assai più si avvicinano i nostri risultati alle conclusioni di Macleod e Taylor che affermano essere le cavie insensibili al parathormone.

Si avvicinano ad esse conclusioni, ma queste non ci sentiamo di accogliere integralmente. Infatti vedremo che le ricerche successive ci documentano che insensibili al parathormone le cavie non possono dirsi; scarsamente sensibili tuttavia certamente. Basta a convincersene il rapporto tra peso e unità iniettate; in media gli animali ricevettero una unità di parathormone ogni 10-15 gr. di peso. E si pensi che nell'uomo una dose di 50 unità giornaliere (e quindi all'ingrosso una unità per chili 1400) nelle esperienze di Wil-

der e Johnson (36) portarono a manifestazioni bene apprezzabili in capo a pochi giorni di trattamento; si noti ancora che dalle ricerche di Collip intese a stabilire un dosaggio del parathormone risulta che una unica iniezione di 100 *unità* in un cane *di 20 chili* (quindi una unità per 200 gr.) provoca un costante e ben notevole aumento della calcemia (5 milligr. %).

Quindi sicuramente le cavie vanno considerate come poco sensibili al parathormone e sarà giusto scartarle, come animali da esperimento, nelle ricerche future.

Nella seconda parte delle nostre esperienze, abbiamo, colle tecniche già descritte, determinato dell'osso oltre che il contenuto in Ca e fosforo, anche i valori del contenuto acquoso, del residuo secco, delle ceneri e sostanze organiche.

Queste ultime ricerche che in qualche esperienza preliminare avevano trascurato, ci parve in seguito indispensabile unire alle sopramenzionate perchè ci apparve possibile che una reale decalcificazione potesse sfuggire alla nostra indagine, qualora non corredata da dette ricerche. Infatti è senz'altro ovvio che, qualora le determinazioni vertano sulle ceneri soltanto, le cifre del contenuto percentuale potrebbero risultare del tutto normali, anche in casi di grave decalcificazione. Anormali risulterebbero nel solo caso che si fosse alterata la composizione minerale qualitativa dell'osso, che vi fosse stata una decalcificazione elettiva anzichè una demineralizzazione.

Ora, nell'ignoranza assoluta in cui ci troviamo delle alterazioni chimiche che nell'osso intervengono patologicamente, più ancora della composizione chimica normale dell'osso, non abbiamo alcun elemento che ci permetta di tenere per vera piuttosto l'una che l'altra ipotesi. Determinando invece il contenuto calcico riferendosi anzichè alle ceneri al residuo secco dell'osso, più difficile è negare significato al reperto. Tuttavia va considerato che il volume dell'osso nel suo insieme non muta, nè varia viceversa la composizione chimica. Ora si può ritenere che nei processi di rarefazione ossea sia solo la parte minerale e quindi le ceneri che diminuiscono; ma non è affatto escluso che oltre ad un aumento relativo della sostanza organica possa aversi anche un aumento relativo della parte acquosa; e così incoraggia a pensare tra l'altro la considerazione che nel prevalere al di là della norma della parte organica su quella inorganica nella composizione dell'osso, possa variare anche l'idrofilia del tessuto stesso e quindi la quantità di acqua in esso contenuta.

Siccome poi in ultima analisi quello che a noi interessa è il contenuto minerale non delle ceneri o del residuo secco (che altro non sono che espressione di laboratorio) ma bensì dell'osso nelle condizioni il più naturali possibile, quale si trova nell'organismo vivente, ne risulta la necessità delle suddette determinazioni.

I risultati di queste analisi sono riassunte nelle unite tabelle.

Siccome mancano totalmente per la cavia, e quasi totalmente anche per gli altri animali e per l'uomo stesso, nozioni sulla composizione normale dell'osso, e scarsamente sono studiate nelle cavie, nel riguardo del loro livello normale e della loro variabilità, le cifre della calcemia e fosfatemia, così abbiamo ritenuto indispensabile cominciare dall'accertare questi dati.

Per quanto riguarda i valori del calcio del sangue è facile vedere che già spontaneamente essi oscillano entro limiti assai vasti, e che nemmeno nel medesimo animale a distanza di tempo si mantengono costanti i reperti (vedi unite tabelle).

TABELLA I. — *Calcemie in soggetti normali (controlli).*

	Calcemia di partenza	Calcemia 20 giorni dopo
Cavia 1ª	milligr. 15,40 %	milligr. 13,95 %
» 2ª	» 14,84 %	» 15,25 %
» 3ª	» 16,14 %	» 12,85 %
» 4ª	» 14,67 %	» 16,45 %

TABELLA II. — *Calcemie in soggetti trattati per 20 e per 30 giorni con 25 unità al dì di parathormone.*

	Prima del trattamento	Dopo il trattamento
Cavia 1ª (20 giorni)	milligr. 8,82 %	milligr. 13,40 %
» 2ª (20 »)	Manca	» 16,25 %
» 3ª (20 »)	Manca	» 14,90 %
» 4ª (20 »)	milligr. 14,60 %	» 14,65 %
» 5ª (20 »)	» 14,59 %	» 13,00 %
» 6ª (20 »)	» 15,34 %	» 13,70 %
» 7ª (30 »)	» 12,85 %	» 16,10 %
» 8ª (30 »)	» 16,22 %	» 17,30 %

Basta già questa constatazione preliminare a sminuire notevolmente il valore delle eventuali oscillazioni che il trattamento con parathormone fosse per indurre. Le oscillazioni di questa cifra dopo il trattamento paratiroideo sono in realtà assai poco dimostrative (vedi Tabella II). In un animale la calcemia è immodificata, in due è leggermente diminuita, in tre è aumentata. Sugli altri due soggetti non è possibile fare alcuna considerazione, dato che mancano incidentalmente le calcemie di partenza. Gli aumenti sono assai più rilevanti negli animali trattati più a lungo (cavie 7 e 8). Comunque, se si fanno le medie delle calcemie prima e dopo il trattamento, si hanno rispettivamente le cifre di 13,73 e di 14,69 e d'altra parte le medie degli animali trattati e degli animali non trattati sono rappresentate dalle cifre: 14,91 e 14,42, che stanno ad esprimere, secondo ogni verosimiglianza, per lo meno una tendenza all'aumento del Ca circolante, tendenza cui si può forse attribuire un certo valore se si tenga conto che rappresentano le medie rispettivamente di 8 e 14 determinazioni.

Le cifre normali del fosforo inorganico appaiono relativamente più costanti: si ha un minimo di 4,45 milligr. % ed un massimo di 5,10 milligr. % negli animali sani. Nei soggetti trattati le cifre appaiono nettamente più basse, con massime e minime rispettivamente di 4,42 milligr. % e di 3,96 milligr. %. Anche qui più evidenti sono le modificazioni negli animali più a lungo trattati. La media dei controlli risulta pertanto di 4,82 e quindi nettamente superiore a quella degli animali trattati che è di 4,17 milligr. %.

TABELLA III. — *Fosfatemia in soggetti normali (controlli).*

	Fosforo inorganico in milligr. %
Cavia 1ª	4,45 %
» 2ª	4,85 %
» 3ª	5,10 %
» 4ª	4,90 %

TABELLA IV. — *Fosfatemie in soggetti trattati per 20 e per 30 giorni con 25 unità al giorno di parathormone*

	Ph. inorganico in milligr. %
Cavia 1ª (20 giorni)	4,12 %
Cavia 2ª (20 giorni)	Manca
Cavia 3ª (20 giorni)	4,12 %
Cavia 4ª (20 giorni)	4,22 %
Cavia 5ª (20 giorni)	4,42 %
Cavia 6ª (20 giorni)	4,37 %
Cavia 7ª (30 giorni)	3,96 %
Cavia 8ª (30 giorni)	4,01 %

Le cifre ricavate dalla analisi delle ossa sono assai più costanti, immutabili da soggetto a soggetto. È notevole il fatto che tanto per le ceneri quanto per il Ca le cifre nostre coincidono, in modo quasi perfetto, con le poche altre esistenti nella letteratura per l'uomo e per taluni animali da esperimento (sul contenuto idrico non figurano determinazioni nella letteratura). Ciò può far pensare che per lo meno nei mammiferi la composizione chimica dell'osso sia identica o per lo meno estremamente simile in ogni specie animale. Per quanto riguarda il fosforo (naturalmente si tratta qui di fosforo totale, dato che la determinazione verte sulle ceneri) è singolare notare la assoluta fissità dei reperti: le variazioni massime riscontrate negli animali normali sono circa dell'1 %. Infine, malgrado le imperfezioni tecniche già prima elencate, notevolmente fisso appare anche il contenuto idrico. Questa marcata stabilità della composizione chimica dell'osso normale permette di dare un assai maggior valore ad oscillazioni anche piccole dei valori.

Negli animali trattati si può osservare che la media delle cifre presenta un certo divario da quella dei controlli. Quasi regolarmente il contenuto idrico è nelle ossa degli animali trattati superiore a quello dei controlli; in

media le ossa delle cavie iniettate con parathormone presentano un contenuto idrico del 4 % superiore a quello degli animali normali.

TABELLA IX. — *Peso ad umido, residuo secco, acqua, acqua %; residuo secco, sostanze organiche, ceneri, ceneri % in soggetti normali (controlli).*

	Osso umido	Residuo secco	Acqua	Acqua %	Residuo secco	Sostanze organiche	Ceneri	Ceneri %
Cavia 1ª	1,6926	1,1195	0,5731	33,85	0,8499	0,2865	0,5634	66,23
» 2ª	1,2808	0,7758	0,5050	39,42	0,5897	0,2041	0,3856	65,38
» 3ª	1,3609	0,8711	0,4898	35,99	0,6754	0,2252	0,4502	66,65
» 4ª	1,3719	0,8726	0,4993	36,39	0,6930	0,2343	0,4587	66,19
» 5ª	1,6167	1,0115	0,6052	37,40	0.6593	0,2158	0,4435	67,2
» 6ª	1,0282	0,6082	0,4193	40,70	0,4469	0,1526	0,2943	66,0

TABELLA X. — *Peso ad umido, residuo secco, acqua, acqua %; residuo secco, sostanze organiche, ceneri, ceneri % in soggetti trattati per 20 e per 30 giorni con 25 unità al giorno di parathormone.*

	Osso umido	Residuo secco	Acqua	Acqua %	Residuo secco sgrassato	Sostanze organiche	Ceneri	Ceneri %
Cavia 1ª (20 giorni)	1,4986	1,0418	0,4568	30,48	0,7190	0,2124	0,5066	70,45
Cavia 2ª (20 giorni)	1,1866	0,7324	0,4542	38,19	0,4615	0,1807	0,2808	60,8
Cavia 3ª (20 giorni)	1,5819	0,9410	0,6409	40,51	0,6374	0,2298	0,4076	63,9
Cavia 4ª (20 giorni)	1,4771	0,9576	0,5195	35,17	0.6192	0,2295	0,3897	62,9
Cavia 5ª (20 giorni)	1,1592	0,7181	0,4411	38,05	0,5562	0,1988	0,3574	64,2
Cavia 6ª (20 giorni)	1,2738	0,7308	0,5430	42,62	0,5439	0,2023	0,3416	62,8
Cavia 7ª (30 giorni)	1,2218	0,5762	0,6456	52,80	0,7999	0,2904	0,5095	63,7
Cavia 8ª (30 giorni)	0,9474	0,5341	0,4133	42,30	0,4213	0,1663	0,2550	60,5

Nota. — Le cifre riguardanti la cavia N. 1 nelle tabelle VI, VIII, X, mostrano un così netto divario dalle cifre ottenute in tutti gli altri animali, e tale divario appare così costante in tutte le determinazioni, da far apparire verosimile che in tali analisi si sia verificato un errore materiale. Benchè tale errore non si sia potuto accertare, tuttavia ci è parso giusto non tener conto delle cifre riguardanti la cavia 1ª nelle medie e discussioni.

Le ceneri ricavate dal residuo secco sgrassato appaiono esse pure, malgrado qualche oscillazione, nel complesso inferiori a quelle dei soggetti normali.

Infine chiaramente minore è anche il contenuto percentuale in Ca. A questo proposito è interessante rilevare che la diminuzione del contenuto calcico decorre quasi parallela alla diminuzione in ceneri; il che sta sicuramente a dimostrare che dei componenti minerali dell'osso esclusivamente o per lo meno elettivamente è colpito il calcio. Risultato questo, per quanto sappiamo, del tutto nuovo e non privo di interesse in quanto pone in seconda linea fosforo inorganico, magnesio, ecc.

TABELLA V. — *Contenuto in Ca di ossa di cavie normali e dei controlli.*

	Ca totale per 100 gr. di osso secco sgrassato
Cavia 1ª (controllo)	gr. 26,35 %
Cavia 2ª (controllo)	25,90 %
Cavia 3ª (controllo)	26,75 %
Cavia 4ª (controllo)	26,20 %
Cavia 5ª (controllo)	23,65 %
Cavia 6ª (controllo)	25,20 %
Cavia 7ª	25,55 %
Cavia 8ª	27,05 %
Cavia 9ª	25,00 %

TABELLA VI. — *Contenuto in Ca di ossa di cavie trattate per 20 e per 30 giorni con 25 unità al giorno di parathormone.*

	Ca totale per 100 gr. di osso secco sgrassato
Cavia 1ª (20 giorni)	gr. 32,75 %
Cavia 2ª (20 giorni)	25,05 %
Cavia 3ª (20 giorni)	23,52 %
Cavia 4ª (20 giorni)	26,07 %
Cavia 5ª (20 giorni)	25,75 %
Cavia 6ª (20 giorni)	27,20 %
Cavia 7ª (30 giorni)	17,80 %
Cavia 8ª (30 giorni)	20,50 %

Per quanto riguarda il fosforo il comportamento è tutt'affatto particolare: se confrontiamo qui, come abbiamo fatto per gli altri componenti, le medie delle due serie di cifre (controlli ed animali trattati) rileviamo differenze notevoli. Viceversa l'osservazione dei singoli casi appare assai istruttiva e singolare: i valori del fosforo in sei controlli appaiono assolutamente costanti; le oscillazioni sono del tutto trascurabili (sempre inferiore al 2 % della massa totale di fosforo) e rientrano ampiamente nelle possibilità di errore del metodo. Viceversa negli animali trattati le cifre oscillano ampiamente (dal 10,85 al 12,6 %, quindi oscillazione superiore al 16 % della massa di fosforo) senza tuttavia che si possa cogliere una sicura tendenza alla diminuzione o all'aumento di tale elemento. Naturalmente la ragione biologica di questo fenomeno ci sfugge totalmente.

TABELLA VII. — *Contenuto in Ph delle ossa di soggetti normali (controlli).*

	Ph totale per 100 gr. di osso secco sgrassato
Cavia 1ª	gr. 11,6 %
» 2ª	11,6 %
» 3ª	11,5 %
» 4ª	11,7 %
» 5ª	11,6 %
» 6ª	11,55 %

TABELLA VIII. — *Contenuto in Ph delle ossa di soggetti trattati per 20 e per 30 giorni con 25 unità di parathormone al giorno.*

	Ph totale per 100 gr. di osso secco sgrassato
Cavia 1ª (20 giorni)	gr. 14,4 %
Cavia 2ª (20 giorni)	11,9 %
Cavia 3ª (20 giorni)	11,0 %
Cavia 4ª (20 giorni)	11,5 %
Cavia 5ª (20 giorni)	12,5 %
Cavia 6ª (20 giorni)	12,6 %
Cavia 7ª (30 giorni)	11,0 %
Cavia 8ª (30 giorni)	10,85 %

Se vogliamo quindi riassumere, per quanto riguarda il comportamento dei due elementi (fosforo e calcio) che particolarmente abbiamo studiati sotto l'influenza del parathormone, dovremo dire che il Ca diminuisce elettivamente nelle ossa aumentando nel sangue, che il fosforo al contrario diminuisce nel sangue senza che si possa pensare con sicurezza quale sia il suo comportamento nel tessuto osseo, dove solo si può vederlo ampiamente oscillare.

I nostri reperti sono dunque nel loro complesso in accordo con quanto dalla letteratura è affermato e sopratutto con quanto da essa si può indirettamente inferire. È evidente che il parathormone ha una azione elettivamente mobilizzatrice sul calcio, è evidente che l'aumento della calcemia sta a rappresentare solamente il transito del calcio mobilizzato ed in via di eliminazione, è evidente che il principale emuntorio dell'eccesso di calcio circolante è rappresentato dal rene, come è affermato dalla innalzata calcemia e calciuria; non abbiamo viceversa dati diretti per affermare la pur possibile decalcificazione degli altri tessuti.

Per quanto riguarda il fosforo, le conclusioni appaiono estremamente difficili e discutibili, tanto sulla scorta dei dati ricavabili dalla letteratura, quanto studiando i reperti nostri.

Pertanto ci sembra più giusto e prudente limitarsi ad affermare che sicuramente il parathormone influenza il metabolismo fosforico, senza volere, al di là delle nostre conoscenze, specificare le modalità di tale azione. Potrebbe farsi anche l'ipotesi che le modificazioni del ricambio fosforico fossero semplicemente secondarie, semplicemente indotte come riverbero delle alterazioni del Ca, sul quale solo, primitivamente, agirebbe il parathormone.

Sono ben noti infatti i rapporti che legano questi due elementi: la massima parte del calcio dello scheletro sarebbe presente sotto forma di fosfato tricalcico. Secondo le teorie oggi dominanti (Freudenberg, György, Klinke, ecc.) il processo di ossificazione, anzi, per meglio specificare, il processo di deposizione calcarea nell'osso, sarebbe il risultato di una serie di complesse e non ben note azioni fisico-chimiche, che dovrebbero svolgersi al punto isoelettrico delle proteine del tessuto osteoide e richiederebbero come condizione fondamentale la presenza nel liquido mestruo di un determinato contenuto fosforico. Infine, a conforto e modifica di queste vedute, Robinson. Soames e Martland hanno descritto nell'osso giovane o nell'osso adulto fratturato la presenza di una fosfatasi che avrebbe il compito, idrolizzando gli eteri fosforici dei lipoidi, del glucosio, dell'acido lattico, ecc., di spezzarne il legame con le sostanze organiche provocando un brusco accumulo di fosfati inorganici, d'onde la loro precipitazione. Sono queste tutte, più che dottrine costituite, vedute personalistiche, sforzi esplicativi, tutti dal più al meno inesatti e incerti, tentativi di costituire, attraverso un'ipotesi di lavoro, un punto di partenza, una base più solida per ulteriori indagini.

Un fatto però può comunque ritenersi accertato ed è che, nei processi di ossificazione, calcio e fosforo appaiono obbligatoriamente accoppiati da stretto rapporto funzionale. In questo senso depongono anche le nostre ricerche, dimostrando che nel fenomeno inverso (decalcificazione ossea) calcio e fosforo costituiscano un binomio funzionale inscindibile. Il voler maggiormene specificare non potrebbe portare che ad affermazioni inesatte, ad ipotesi inconsistenti.

Certo in questo complesso e difficile campo di ricerche, in tante sue parti pressochè del tutto vergine, non ci lusinghiamo per nulla di avere con le ricerche nostre chiarite nessuna delle tante questioni che ancora attendono soluzione; noi speriamo tuttavia che chi voglia considerare le attuali ricerche come le prime del più complesso piano di indagine che dianzi abbiamo tracciato, vorrà in questo trovare il loro significato e la loro giustificazione.

Nota. — Nel corso di questo lavoro si è parlato più volte della calcemia e come in vario modo essa sia influenzata da ormoni e vitamine. Per brevità e dato il carattere riassuntivo di questa nota ci siamo limitati a considerare la calcemia globalmente presa; ma ben è noto che la calcemia non risulta di un tutto omogeneo, ma dal sommarsi di almeno due frazioni. Del calcio del siero una parte, circa 5-6 mmgr., è dializzabile ossia dispersa in forma tale da attraversare facilmente le comuni membrane semipermeabili del laboratorio; l'altra parte, circa 4-5 mmgr. (nell'uomo) è indializzabile. Questo fatto messo in evidenza per la prima volta da Rona e Takasaki (40), ormai amplissimamente controllato e al disopra di ogni discussione, è indubitabile che sostiene una parte notevole nel ricambio calcico. Si pensa ad es. da taluni che solo il calcio diffusibile contribuisce all'equilibrio elettrolitico del plasma, mentre il calcio non diffusibile rappresenterebbe una massa di riserva. Assai più discutibile viceversa è la genesi di tale non diffusibilità del calcio e l'eventuale sua diffusione in singole nuove frazioni. Parrebbe accertato che buona parte almeno del calcio non diffusibile si trovi lassamente combinato cón le proteine del plasma, con cui formerebbe dei proteinati di calcio. Da altri si penserebbe, oltre a questo, all'esistenza di altri tipi di calcio non diffusibili e in tal senso deporrebbe tra l'altro l'osservazione di Rona e Melli (41) che l'operare con membrane semipermeabili colesterinate aumenta in un modo assai marcato la frazione indiffusibile. E Bigwood (42) ad es. suddivide la frazione diffusibile in due parti: l'una ionizzata, l'altra risultante da sali complessi non dissociati. Ma senza tener conto di queste ultime e molto ipotetiche suddivisioni, è certo che spostamenti reciproci fra

le due frazioni fondamentali, calcio diffusibile e calcio non diffusibile, vanno sempre tenute presenti come possibile effetto di ormoni ed in genere di sostanze attive sul metabolismo del calcio. Tuttavia all'infuori che in questa nota non ne abbiano mai fatto menzione e ciò perchè questo argomento, malgrado l'evidente interesse, probabilmente per ragioni di difficoltà tecniche, è stato assai scarsamente studiato, ed in particolare, per quanto ci consta, non è stato studiato affatto in rapporto al secreto delle paratiroidi.

Conclusioni generali.

Dalla congerie dei fatti accertati, spesso contrastanti fra loro è difficile oggi ricavare, sia pure solo nelle sue grandi linee, il quadro della attività delle paratiroidi sul ricambio minerale. Se vogliamo limitarci ai fatti più sicuramente posti in evidenza e trascurando di proposito ogni concezione dottrinaria non sicuramente inattaccabile, e trascurando anche il vario influsso sul ricambio proteico e le dottrine derivatene della intossicazione guanidinica ecc., per non esorbitare dal tema impostoci — metabolismo minerale e paratiroidi — si può affermare:

I) Risulterebbe dalla antica letteratura che animali paratireoprivi vanno incontro a fenomeni di alterata calcificazione e che, in particolare, si hanno difetti di mineralizzazione a carico dello smalto dentario.

II) Sempre ad opera dei medesimi sperimentatori risulterebbe che innesti paratiroidei in animali paratiroidectomizzati sarebbero capaci di ovviare agli inconvenienti della paratiroidectomia.

III) In uomini in tetania paratireopriva il trattamento calcico sembra clinicamente in modo indubbio apportatore di utili risultati. Eguale constatazione sarebbe stata fatta in animali paratireoprivi.

IV) Dalle esperienze ed osservazioni sopra citate è derivato il concetto che alle paratiroidi spetti funzione fissatrice del Ca e che alle sindromi paratireoprive faccia seguito corrispondente decalcificazione. In appoggio a queste vedute sta una sola dimostrazione diretta, che consiste nell'aver trovato in ratti paratireoprivi un contenuto globale in ceneri ed in Ca minore che nei controlli.

V) Tuttavia, in opposizione alle conclusioni esposte al numero precedente, sta una serie di fatti, e cioè: non risulta per nulla accertato che nell'uomo in tetania cronica paratireopriva abbiano luogo fenomeni di decalcificazione; la clinica di questa malattia non segnala sindromi riportabili a demineralizzazione; e non consta sia stata osservata in questi ammalati aumentata escrezione di Ca per qualsiasi emuntorio.

VI) La constatazione, che pare incontrastabile, dell'utilità della medicazione calcica nei soggetti paratireoprivi, può essere passibile di diverse interpretazioni: può cioè essere supposto che la ipocalcemia, con ogni sicurezza constatata in questi soggetti, sia espressione non già di deficienza calcica dell'intero organismo ma all'opposto di una particolare avidità dei tessuti verso questo elemento, d'onde impoverimento nel sangue circolante; e non è illogico supporre che la sintomatologia paratireopriva sia in gran parte da imputare ad alterato equilibrio elettrolitico del plasma che, transitoriamente corretto dalla terapia calcica generosamente condotta, può giustificare il provvedimento terapeutico e il successo clinico.

VII) L'impoverimento di calcio dell'organismo di ratti paratireoprivi resta tuttavia un dato di incontrovertibile valore. Tuttavia questa ricerca, unica

nella letteratura, e condotta parecchi anni or sono e con tecniche forse non inoppugnabili, meriterebbe ampia conferma.

VIII) Mentre la letteratura relativamente antica aveva studiato pressochè esclusivamente le sindromi paratireoprive, la letteratura moderna particolarmente considera le evenienze dell'iperparatiroidismo; studio reso possibile dalla recente nozione di sindromi umane da iperfunzione delle paratiroidi, e dal possedere noi oggi finalmente, in forma sicuramente attiva, l'ormone paratiroideo. Tali ricerche condotte nel morbo fibroso cistico di Recklinghausen (per non parlare che della malattia più sicuramente imputabile ad iperparatiroidismo) ed in animali trattati con eccesso di parathormone fecero constatare i seguenti ordini di fatti:

Aumento della calcemia;
Diminuzione della fosfatemia;
Aumento della calciuria;
Aumento della fosfaturia.

Alterazioni ossee che consistono in zone di rarefazione, in formazioni pseudocistiche, in tendenza alle deformazioni, fratture spontanee, ecc.

IX) Queste osservazioni portarono alla deduzione che l'iperparatiroidismo provoca una decalcificazione dell'organismo, deduzione convalidata dalla controprova che l'ablazione della paratiroide iperfunzionante, o la cessazione della somministrazione di parathormone, conducono alla regressione della sintomatologia.

X) La contraddizione patente tra le conclusioni cui portò l'antica sperimentazione sulle sindromi paratireoprive, e la moderna sulle sindromi di iperparatiroidismo, vedute che entrambe si appoggiano su dati di fatto, se confermati, di significato non dubbio, non sembra essere stata rilevata dalla letteratura o per lo meno non pare avere avuta la trattazione che l'importanza dell'argomento meriterebbe. L'analogia di azione tra parathormone e vitamina antirachitica potrebbe far supporre che, analogamente a questa, il parathormone sia a dosi fisiologiche fissatore del Ca e che a mobilizzazione di questo elemento si giunga sia per difetto che per eccesso dell'ormone. Tuttavia questa ipotesi, per quanto non mai direttamente affrontata, si trova in contrasto con diversi dati indirettamente ricavabili dalla letteratura.

Conclusioni personali.

Le esperienze nostre condotte somministrando parathormone originale di Collip, hanno posto in rilievo i seguenti fatti:

a) La cavia è animale se non del tutto insensibile come hanno affermato Macleod e Taylor (35), certo assai poco sensibile al parathormone. In contrapposto alle affermazioni di Jaffé, Bodansky e Blair (34) non solo in tale animale non è suscitabile attraverso sopradosaggio di Parathormone una sindrome simile al morbo di Recklinghausen, ma neppure alcuna altra apprezzabile manifestazione morbosa. L'esame clinico, l'indagine radiologica, l'autopsia, l'esame istologico non dimostrano nelle cavie così trattate alcuna alterazione degna di rilievo. La cavia dovrà pertanto in avvenire essere scartata come animale da esperimento in questo genere di ricerche.

b) La calcemia è nella cavia normale una cifra estremamente variabile non solo da soggetto a soggetto, ma anche nel medesimo soggetto in tempi diversi.

c) La fosfatemia normale (fosforo inorganico) è relativamente più costante e varia da 4,45 milligr. % a 5,10 milligr. %.

d) La composizione normale dell'osso di cavia (di cui non esiste alcun cenno nella letteratura) è estremamente fissa e costante: si ha una media di contenuto idrico del 37,29 %; di residuo secco di 62,71 %; di materiale organico di 37,32 %; di ceneri di 62,68 %. Il contenuto medio in fosforo e calcio dell'osso secco sgrassato è rispettivamente di 11,59 gr. % e di 25,675 gr. %; specialmente il primo dato si dimostra estremamente costante.

e) Malgrado la diversità delle tecniche impiegate, le cifre da noi rilevate per l'osso di cavia sono straordinariamente prossime alle pochissime esistenti nella letteratura per l'uomo, per il ratto, e per qualche altro animale da esperimento. Constatazione che permette la supposizione che per lo meno nei mammiferi il tessuto osseo risulti identico in ogni specie animale.

f) Nella cavia trattata a lungo con forti dosi di parathormone, si osservò in media un assai modesto aumento della calcemia, più evidente quanto più lungo fu il trattamento, di dubbio valore date le forti oscillazioni già ricordate delle cifre normali. Benchè scarsamente rilevante, più chiara e sicuramente accertata è la diminuzione della fosfatemia.

g) Nelle ossa degli animali sottoposti a sopradosaggio di parathormone si constatò un sicuro aumento dell'acqua a spese del residuo secco ed una sicura diminuzione delle ceneri a vantaggio delle sostanze organiche (in accordo per quest'ultima parte con le uniche ricerche alle nostre precedenti di Pozzi e Preto (37).

h) Il contenuto in Ca delle ossa, riportato al residuo secco, dimostra nelle cavie sottoposte a trattamento con parathormone una sicura diminuzione. Quest'osservazione, per la prima volta compiuta, dà la prima sicura base al concetto della mobilizzazione del Ca osseo, ammesso per nozione clinica e radiologica, ma non mai direttamente dimostrato.

i) Il confronto tra la diminuzione del contenuto calcico in tali ossa rapportato alla diminuzione delle ceneri, dimostra che le due cifre decorrono circa parallelamente; e dà con ciò la prova che nell'iperparatiroidismo sperimentale siamo di fronte non ad una massiva demineralizzazione, ma bensì ad una elettiva decalcificazione.

l) Il contenuto in fosforo delle ossa non può dirsi nè aumentato nè diminuito, ma la percentuale fosforica dell'osso, estremamente fissa in condizioni normali, presenta in questi animali oscillazioni marcatissime. Manca ogni argomento che permetta di inferire la cagione di tale comportamento.

m) Dall'insieme dei dati della letteratura, come dalle nostre esperienze personali, non è possibile per oggi raffigurarci in un unico quadro d'insieme l'influsso certo notevolissimo delle paratiroidi sul ricambio minerale. Solo si può ritenere accertato che l'iperfunzione di queste ghiandole provoca una mobilizzazione del Ca, mentre l'identica evenienza per difetto, di secrezione di essa merita ulteriore conferma; e si hanno inoltre alterazioni in senso non precisabile nel metabolismo del fosforo.

* * *

Al prof. Melli, aiuto della Clinica, per consiglio e sotto la direzione del quale furono compiute le riferite indagini, tutte le mie vive espressioni di grazie.

RIASSUNTO.

Tentativi di riprodurre sperimentalmente in cavia, iniettando parathormone Collip, una sindrome simile all'umano morbo di Recklinghausen, hanno dato risultati completamente negativi dal lato clinico, radiologico, istologico. Date le forti dosi usate la cavia va ritenuta animale poco sensibile al parathormone. Non tuttavia completamente insensibile, chè usando le ricordate forti dosi si ottiene a carico delle ossa una diminuzione delle ceneri, un aumento relativo del contenuto idrico, una diminuzione del contenuto in calcio, delle variazioni di difficile interpretazione del contenuto in fosforo. Reperti questi, per la massima parte, per la prima volta messi in evidenza. A carico del siero più incostanti e di minor valore sono le variazioni del calcio e del fosforo che tuttavia tendono rispettivamente all'aumento ed alla diminuzione. L'evidenza dei reperti ottenuti è direttamente proporzionale all'entità delle dosi usate.

BIBLIOGRAFIA.

Furono elencati soltanto gli autori citati nel testo e con numero progressivo corrispondente all'ordine della citazione stessa.

In un gruppo a parte sono stati raccolti i lavori di indole generale consultati.

1. Vassale. Rivista Sperimentale di Fregnatria, 1890-91-92-93-94-96.
2. Spadolini. Rassegna clin. Scient. dell'Ist. Bioch. It., n. 8, a. VIII, 1930.
   Id. Arch. di Fisiol., vol. XXII, fasc. V, sett., ottobre 1924.
   Id. Boll. Soc. Ital. di Biol. Sperim., vol. V, fasc. III, 1930.
   Id. Arch. di Fisiol., vol. XXII, fasc. IV, luglio-agosto 1924.
   Id. Atti del 7° Congresso della Soc. Ital. di Neurologia, aprile 1926.
3. Erdheim. Franz Zeit. f. Path., 1911.
   Id. Sitz. Akad. Wiss., Bd. 116.
   Id. Discussione al Congresso tedesco di Med. Int., Monaco, 1906.
4. V. Ghiron. *L'importanza delle paratiroidi secondo le odierne vedute.* Coll. del Policlinico, Ed. Pozzi, 1924.
5. D. Hunter. Quarterly Journal of Medicine, vol. 24, n. 25, aprile 1931.
6. Askanazy. Festschir. f Iaffé, 1901.
7. Erdheim. Ziegler 's Beitr., T. XXXIII, 1903.
8. Hoffheinz. Wirchow's Arch. T. CCIVI, 1925.
9. Mandl. Arch. F. Klin. Chir., 1°, CXLIII, 1926.
10. Pieri e Tanferna. La Riforma Medica, n. 28, 1929.
11. Gold. Wien, Med. Woch. 77, 1927.
    Id. Mitt. a Dd. Grenzgeb. d. Med. und Chir., T. XLI, 1928.
    Id. Klin. Woch., 1929.
12. Barr, Bulger e Dixon, Journ. of Amer. Med. Ass., 92, 1929.
13. Boid Milgram e Stearns. Journ. of Amer. Med. Ass., 93, 1932.
14. Snapper. Annales de Médecine, Tome XXIX, n. 3, 1931.
15. Lanz. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., 225, 1930.
16. Hunter. Proc. Roy. Soc. Med., 23, 1929.
    Id. Proc. Roy. Soc. Med. (Clin. Sect.), 1931.
17. Armand, Quick e Hunsembergen. Journal of Amer. Med. Ass., 96, n. 10, 1931.
18. Alessandri e Frugoni. Il Policlinico (Sez. Pratica), 1932

19. Leriche. Presse Méd., 20 Juillet, 1932.
20. Roloff. Z. f. Prakt. Vet. Wissensch., 1874.
21. Voit. Zeit. Biol., 1880.
22. Billelt. Verhand. d. Deut. Pat. Ges., 1909.
23. Aron e Sebauer. Bioch. Zeit., 1908.
24. Mc Cruden. Ann. of. Physiol., 1906-7.
25. Gassman. Z. f. Phisiol. Chem., 1910-11.
26. Telfer. Quart. J. Med., 1929-30.
27. Elliot, Creichton e Orr. Brit. Journ. of Exper. Pat., 1929-30.
28. Gutmann e Franz. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1921-22.
29. R. Soeur. La Presse Médicale, n. 53, 1931.
30. Lesnée, Dubois et Simonnet. C. R. de la Soc. de Biol., II, 1931.
31. Gyorgy. Klin. Woch., anno 9°, 19 gennaio 1930.
32. Levaditi e Li Yuan Po. La Presse Médicale, 1° febbraio 1930.
Id. La Presse Médicale, 17 dicembre 1930.
33. Verger, Delmas-Marsalet et Broustet. Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest, 30 agosto 1929.
34. Jaffè, Bodansky e Blair. Klin. Woch., T. IX, n. 37, 1930.
35. Macleod e Taylor. Trans. roy. Soc. Canada, 19, fasc. V, vol. 27, 1925.
36. R. M. Wilder et J. L. Jonhson. The Amer. Journ. of. the Medic. Sciences. Tome CLXXXII, n. 6, 1931.
37. Pozzi e Preto. Bioch. e Terap. Speriment., 1931.
38. Melli. Il Policlinico, Sez. Medica, 1927.
39. Betke, Steenlock e Nelson. Journ. of Biol. Chem., vol. 58, pag. 71, 1924.
40. Rona e Takasaki. Biol. Zeit., vol. 31, 1911.
41. Rona e Melli. Bioch. Zeit., vol. 166, 1925.
42. Bigwood. Le Scalpel, 23 aprile 1932.

Lavori di indole generale.

A) M. Lucien, J. Parisot, G. Richard. *Traité d'Endocrinologie*: *« Les Parathyroïdes et Thymus »*. Ed. Gaston Doin, 1927.
B) A. Leri *Les affections des os et articulations*. Ed. Masson, 1926.
C) R. Leriche, A. Policard. *La Physiologie de l'os*. Ibid., 1926.
D) J. A. Lievre. *L'ostéose Parathyroïdienne et les Ostéopathies chroniques*. Ibid., 1932.

III.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Pavia.
Direttore: Prof. A. Ferrata.

L'eliminazione del ferro per le feci e le urine e i rapporti tra ricambio emoglobinico e ricambio del ferro dopo la trasfusione di sangue.

Dott. L. Cotti.

Una ricerca sul comportamento del ferro degli escreti dopo trasfusione di sangue può presentare un certo interesse, poichè è logico sospettare che il metabolismo di questo metallo, almeno nella sua porzione ematinica, subisca qualche modificazione dopo tale intervento, con una eventuale ripercussione sulla sua eliminazione.

È risaputo infatti che la trasfusione è seguita frequentemente (Kühl, Opitz, e Klinke, Greppi e Rossi, ecc.) da fenomeni di iperemolisi, nella gran parte dei casi immediati e transitori: condizioni nelle quali viene messa in libertà una quantità maggiore del solito di Fe emoglobinico.

È da vedersi anzitutto se corrispondentemente si abbia o no un aumento nelle perdite di Fe; e in secondo luogo come si comporti l'eliminazione del ferro nei confronti con quella della bilina. In altri termini se sia o no possibile notare, in condizioni le più favorevoli all'uopo (iperemolisi transitoria), un parallelismo nell'eliminazione del ferro e del bilinogeno, derivati entrambi dalla degradazione della molecola emoglobinica, per trarne eventualmente qualche deduzione sui rapporti tra metabolismo del ferro e ricambio dell'emoglobina, valutato quest'ultimo attraverso il bilinogeno (e l'ind. emol.).

Lavori abbastanza recenti di Dominici (1929) hanno messo in evidenza come in una malattia spiccatamente emolitica — la splenomegalia emolitica costituzionale — l'eliminazione del ferro per le feci sia aumentata. Questo A. inoltre, in collaborazione con Giordano e Griva, eseguendo determinazioni parallele della bilina e del Fe nelle feci e nelle urine in alcune malattie del sangue e del fegato, osservò in alcuni casi di ittero emolitico e di anemia perniciosa « un analogo se non parallelo comportamento del ferro e della bilina, nel senso che queste due sostanze erano nelle feci notevolmente aumentate »;

invece in alcuni casi di epato-splenomegalia e di cirrosi epatica, accanto a uno spiccato aumento della bilina il ferro rimase nei limiti della norma.

Ultimamente anche Molinari (1932) ha ripreso la questione dei rapporti tra ricambio emoglobinico e ricambio del ferro studiando parallelamente, in svariate malattie emolitiche e non emolitiche, il primo in ogni suo componente e il secondo attraverso i valori del ferro fecale. E in base ai risultati ottenuti si dichiara del parere che l'aumentata emolisi possa riflettersi anche sul termine ultimo del ricambio del ferro, ma soltanto quando essa perduri da parecchio tempo in grado notevole (ittero emolitico), oppure durante crisi di iperemolisi accessionale, come nella malaria, laddove l'aumento del Fe fecale che si osserva in queste condizioni è riferibile, secondo questo A., a una abnorme attività, sovrapponibile a quella emocateretica, del reticolo-endotelio, sistema deputato su parere quasi concorde al ricambio intermedio del metallo. Io stesso potei osservare un'eliminazione di ferro superiore alla media solita in alcuni casi a ricambio emoglobinico aumentato, ma per opportune considerazioni mi mostrai sfavorevole a dedurne uno stretto parallelismo tra i due ricambi (Cotti e Gandellini, 1932).

Presentandomisi ora la possibilità di provocare colle trasfusioni una brusca modificazione del ricambio emoglobinico (v. prima), cercai di indagare ulteriormente i rapporti tra i due metabolismi mediante determinazioni contemporanee del bilinogeno e del ferro di eliminazione (feci e urine) nei trasfusi.

Il calcolo dell'I. E. prima e dopo trasfusione servì poi a darmi un'idea dell'entità delle variazioni del ricambio emoglobinico.

Ma a questo punto sorge il problema dell'importanza da dare alle cifre del Fe eliminato nella valutazione del suo ricambio. Cioè, è possibile soltanto in base alle modalità di escrezione del metallo trarre delle deduzioni sulle modalità del suo ricambio? Si ricordi a questo proposito che il ferro alimentare viene assorbito nella sua totalità o quasi (Albu, Neuberg, Dominici, ecc.), cosicchè — come fa notare Molinari — se le entrate sono mantenute costanti mediante una dieta uniforme « è lecito presumere che le cifre del dosaggio del ferro nelle feci (per tale via avviene la maggior eliminazione di Fe, V. ante) siano in rapporto relativo col ricambio interno del metallo ».

Va però tenuto presente che l'escrezione intestinale del ferro non pare si svolga sempre secondo un ritmo uniforme (Dominici); e in favore di questa ipotesi sta il reperto frequente di oscillazioni quantitative giornaliere, spesso notevole, del Fe fecale nello stesso individuo.

Volendo valutare perciò le variazioni del ricambio interno del ferro, in base alle sue modalità di eliminazione devono essere presi in considerazione soltanto i valori che si discostano nettamente dalla media giornaliera, stabilita in base a diverse determinazioni.

Ora, prima di passare ad esporre la tecnica ed i risultati delle ricerche è opportuno qui riferire qualche dato ed accennare, sia pure molto brevemente, ad alcune caratteristiche del ricambio del ferro.

L'assunzione del ferro si compirebbe, secondo alcuni, a livello della porzione superiore del tenue, mentre l'eliminazione di esso avverrebbe attraverso la mucosa del cieco e del colon (Hall, Hochhaus e Quincke, Hoffmann, Lan-

dau, Swirski, Abderhalden, Arnold, Mc. Callum, Boggino, ecc.). Altri AA. e tra questi principalmente Tartakowski e Wallbach, non credono che esistano così nette distinzioni; ma tutto l'intestino e anche lo stomaco sarebbero deputati tanto all'assimilazione che all'escrezione del ferro. Tutti gli AA. però sono del parere che attraverso gli intestini avvenga la perdita maggiore di ferro dall'organismo.

L'eliminazione del ferro per la via biliare infatti è minima tanto in condizioni normali che patologiche (mmgr. 0,2 in media % cc. di bile, secondo Dominici).

Il quantitativo di ferro fecale delle 24 h. in condizioni fisiologiche, ad alimentazione normale, è secondo Guillemont e Lapicque di mmgr. 16,48-28,8; per Fr. Voit di 11-13 mmgr.; per van Wendt 20-30; per Meyer 20; per Honigmann 31,9; per Albanello 11; per Kennerknecht 20,25; per Dominici, A. che ha eseguite recenti ricerche in serie con metodi particolarmente esatti, è di mmgr. 17 in media (da Dominici).

Per le urine si elimina di solito una quantità molto scarsa di Fe: è eccezionale il trovare valori elevati (in un caso di anemia emolitica con emosiderinuria perpetua Dominici trovò mmgr. 33,32 ‰ cc.). Lo stesso A. recentemente in un forte numero di determinazioni del ferro urinario in condizioni fisiologiche e patologiche trovò sempre dei valori minimi — da 0,187 a 0,6 mmgr. nelle 24 h. — e, dato il metodo adoperato, le medie di eliminazione (0,37 mmgr. sulla quantità totale; 0,29 mmgr. ‰) da lui stabilite devono essere ritenute corrispondenti al vero.

Il ferro escreto, su parere concorde, risulta normalmente di un'aliquota di quello messo in libertà durante i processi di emolisi fisiologica (il 90 % del Fe risultante dalla degradazione emoglobinica verrebbe trattenuto) e così pure soltanto di una parte di quello introdotto cogli alimenti. A conferma di quest'ultimo asserto stanno i tentativi diretti a stabilire un equilibrio nel bilancio del metallo; tentativi che ebbero sempre come unico risultato di mettere in evidenza una notevole ritenzione del ferro introdotto per via enterale (Bayer, Grossenbacher, Queckenstedt, ecc.).

Il Fe trattenuto dall'organismo si diffonde nei tessuti dei vari parenchimi, secondo Eppinger in relazione allo stato funzionale degli elementi specifici; ma sopratutto si accumula negli elementi del sistema reticolo-endoteliale (Starkenstein), a preferenza degli organi ematopoietici, come è dimostrato da ricerche isto-chimiche. È del resto negli elementi del R. E. che sembra avvenga il distacco del ferro dall'ematina.

Il R. E. sarebbe deputato al metabolismo ulteriore del metallo (Di Guglielmo) e il ferro verrebbe poi utilizzato nei processi di sintesi dell'emoglobina e per la respirazione dei tessuti (fermento respiratorio di Warburg).

Modalità di tecnica.

Dopo aver determinato sulle feci di più giorni (due-tre) la media di eliminazione giornaliera del ferro e del bilinogeno (per quest'ultimo anche sulle

urine onde calcolare l'Ind. Em.) in alcuni pazienti (1) affetti da svariate forme morbose, alcune delle quali a ricambio emoglobinico aumentato, vennero loro praticate, mediante siringa Joubè, una o più trasfusioni di varie quantità di sangue (da 100 a 500 cc.). Successivamente in nove trasfusioni (6 pazienti) giorno per giorno venne seguito il comportamento del ferro fecale e del bilinogeno fecale e urinario fino alla quarta-quinta giornata. Soltanto in questo modo era possibile cogliere le variazioni brusche e passeggere e paragonare esattamente le curve di eliminazione del ferro e del bilinogeno.

Va tenuto presente inoltre che il ferro artificialmente introdotto viene rapidamente eliminato, sia pure in parte, dall'organismo ed è logico presumere che nel corso di processi emolitici (crisi emolitica post-trasfusione, V. ante) il Fe che ne deriva si comporti analogamente (Dominici). Ed era interessante stabilire il momento.

Venne calcolata anche la cifra media di eliminazione quotidiana del ferro e del bilinogeno: in questo modo vengono ridotti al minimo gli errori dovuti all'irregolarità dell'evacuazione dell'alvo.

Venne pure calcolata giornalmente la percentuale di ferro e di bilinogeno sul residuo secco fecale. Tali valori devono oscillare logicamente entro limiti più ristretti di quelli della percentuale solita. Così facendo infatti si ovvia in buona parte agli errori dovuti all'irregolare secrezione intestinale (variabile contenuto idrico delle feci).

I dati percentuali hanno naturalmente un valore relativo, di paragone, ed interessano soltanto in quanto possono integrare i dati assoluti.

In tre delle trasfusioni così seguite e in due altre vennero praticate analoghe ricerche sulle urine; mi accontentai però di tre o quattro determinazioni del ferro e del bilinogeno data la costanza dei risultati ottenuti.

I pazienti, esclusi da qualsiasi terapia, vennero tenuti durante tutto il tempo dell'esperimento a dieta costante: terzo vitto ospitaliero (500 gr. di latte, 1-2 pani, 60-80 gr. di carne, 2 minestre, 50 gr. di verdura); il bilinogeno venne determinato col metodo di Terwen e il ferro con quello colorimetrico di Fowweater: di quest'ultimo credo opportuno riportare brevemente le modalità di tecnica.

Ferro fecale: le feci (2) delle 24 ore venivano raccolte in un vaso di vetro e pesate con esso (finita la ricerca si tarava il vaso per conoscere il peso delle feci); dopo averle mescolate accuratamente in modo da eliminare sopratutto quei piccoli grumi tanto frequenti a trovarsi nella massa fecale, se ne prendeva una certa quantità (10-20 gr., se liquide anche di più) che si poneva ad essicare sul bagno di sabbia (temperatura media), dentro una capsula di porcellana di peso noto fino a che l'acqua non fosse evaporata del tutto o quasi. Si lasciava raffreddare e poi si tornava a pesare per conoscere la perdita in peso subìta dalle feci.

Con questo dato si può stabilire un coefficiente di evaporazione (Dominici) mediante il quale si risale facilmente alla quantità di feci secche delle 24 ore. Così facendo ci si mette in buona parte al riparo dalle irregolarità dell'evacuazione e della secrezione inte-

(1) La maggior parte dei quali è la stessa cui si è ricorso per le ricerche sul comportamento del ferro ematico dopo trasfusione esposte in altra nota.

(2) Vennero scelti individui che non presentavano sangue nelle feci.

stinale, condizioni che disturbano notevolmente tutte le determinazioni fatte sulle feci e i valori ottenuti sono molto più facilmente confrontabili.

Del residuo secco, polverizzato a mezzo pestello di vetro, se ne prendevano gr. 0,300 che si mettevano in un pallone Kjldahl da 250 cc.; vi si aggiungevano 5 cc. di H_2SO_4 purissimo e si procedeva alla loro combustione e ossidazione quasi complete (liquido limpidissimo color marsala chiaro) mediante Peridrolo Merch (basta l'aggiunta di poche gocce di Peridrolo e l'azione del calore per 1-2 ore). Lasciato raffreddare, il liquido ottenuto veniva versato in un cilindro da 20 cc.; con qualche lavaggio del Kjldahl si ricuperava tutto il materiale. Portato il cilindro a segno con H_2O dopo aver agitato, se ne prendeva mediante pipetta a volume 1 cc. e portatolo in un pallone Kjldahl da 100 cc. assieme a 1 cc. di H_2SO_4 si terminava l'incenerimento.

Dopo essersi assicurati che il liquido così ottenuto fosse del tutto scolorato, lasciandolo sul fuoco ancora per qualche minuto, previo raffreddamento si versava il contenuto del palloncino in un cilindro da 25 cc. contenente 1 cc. di H_2SO_4 purissimo. Lavato il palloncino ripetutamente con pochi cc. di H_2O (5-6) e buttati anche questi nel cilindro vi si aggiungevano 12,5 cc. di acetone. Si agitava e si lasciava raffreddare; si aggiungevano 3 cc. di soluzione 3/M di solfocianato di NH_4 e poi si portava esattamente a volume.

Per preparare la soluzione *campione*: in un cilindro pure da 25 cc., contenente 1 cc. di H_2SO_4 + qualche cc. di H_2O, si metteva una certa quantità (variabile a seconda dell'intensità di colore della soluzione in esame — in genere da 0,4 a 1 cc. —) di una soluzione al 0,01 ‰ di Fe in acido cloridrico. Si aggiungevano poi 12,5 cc. di acetone; lasciato raffreddare e dopo aver agitato dolcemente si addizionavano i soliti 3 cc. di soluzione 3/M di solfocianato di NH_4 e si portava a segno il cilindro. Agitati ancora ambedue i cilindri si procedeva subito alla lettura colorimetrica mediante l'apparecchio di Duboscq-Hellige.

Il calcolo del Fe contenuto nei gr. 0,300 di feci secche messe in opera, a parte la comune formula colorimetrica, veniva fatto tenendo conto dei passaggi operati (gr. 0,300 in 20 cc. di liquido: di questo se ne prendeva 1 cc. sul quale veniva determinato il Fe). Conosciuto questo dato si poteva facilmente risalire al Fe contenuto nelle feci delle 24 ore avendo a disposizione il coefficiente di evaporazione, a mezzo del quale si deduceva il peso del residuo secco di tutta la massa fecale.

Naturalmente vennero adottate tutte le precauzioni richieste dalla ricerca (lavaggio accurato della vetreria, acqua priva di ferro, ecc.).

Ferro urinario (3): Le urine raccolte in un bottiglione scuro (per il Terwen), ben lavato in precedenza, venivano misurate; mescolatele, se ne prendevano 100 cc. che, posti in un Kjldahl da 100 cc. assieme a 10 cc. di H_2SO_4 purissimo, venivano fatti bollire fino a un volume complessivo di circa 30 cc. Lasciato raffreddare, il liquido bruno così ottenuto veniva versato in un cilindro da 50 cc. e tutto il materiale veniva ricuperato con lavaggi ripetuti. Portato a segno il cilindro ed agitato del liquido se ne prendevano 10 cc. che si concentravano al calore in un pallone da 100 cc. A evaporazione quasi completa, quando si cominciavano a formare i primi vapori di anidride solforosa, si procedeva alla combustione e ossidazione mediante Peridrolo, fino a che il liquido diventava persistentemente chiaro.

Si continuava allora a scaldare per qualche minuto fino a che non si formavano più fumi bianchi in notevole quantità (acido ortofosforico $\rightarrow$ acido metafosforico). Lasciato raffreddare, si versava il contenuto del palloncino in un cilindro da 25 cc. contenente 1 cc. di H_2SO_4. Poi si aggiungevano 12,5 cc. di acetone. Dopo aver agitato e lasciato raffreddare venivano messi nel cilindro 3 cc. di solfocianato di NH_4 3/M, e si portava a segno.

Per il *campione* si procedeva nel solito modo sempre variando opportunamente la quantità di soluzione standard di Fe. (Da notarsi che molto spesso la soluzione da determinarsi diviene torbida non appena si aggiunge l'acetone. Bisogna in questo caso procedere ad una rapida centrifugazione in un tubo chiuso: così si ottiene la separazione del precipitato — fosfati in gran parte — causa dell'intorbidamento. Quest'inconveniente capita talvolta, se pur raramente, anche per le feci. Si elimina nello stesso modo).

---

(3) Metodo Fowweater, riportato da Dominici: *Arch. Sc. Med.*, 1929.

N. 19, a. 52. Linfoadenosi leucemica cronica. Anemia secondaria.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	87	8,27	5,8	media 7,6	70,13	44,28	media 46	535,43
	75	11,63	9,42		81	47,8		411
Trasfusione cc. 500								
il giorno dopo	31	8.68	4,29	media 11,7	49,42	tracie	media 59	—
2 giorni dopo	alvo chiuso							
3 » »	43	11,62	7,04		60,58	40,81		351,2
4 » »	319	51,83	27,05		52,19	153,12		295,42
5 » »	151	18,1	8,78		48,5	41,85		231,2
Prima della trasfusione	351	—	—		—	73,71	media 98,23	—
	275	31,624	13,63		43,1	122,76		390
Trasfusione cc. 500								
il giorno dopo	alvo chiuso		—		—	—		
2 giorni dopo	77	13,475	7,36	media 12,96	54,3	92,4	media 92,54	686
3 » »	120	16,212	10,26		63,34	66,8		413
4 » »	230	31	20,36		65,68	121,44		391,7

In questo paziente vennero praticate tre trasfusioni, due soltanto delle quali fu possibile seguire: la prima e la terza. Dopo la prima si ebbe una *poussée* di emolisi che si rese evidente con una scarica contemporanea di bilinogeno e di ferro in quarta giornata, mentre l'I. E. da 1,8 si portò a 5. Da notarsi in questo caso che i valori dell'emoglobina, dedotti dai quantitativi di ferro e di bilinogeno eliminati in sovrappiù quasi coincidono (gr. 5,8 di Hb. dal Fe e gr. 6,6 dal bilinogeno). Un fatto analogo fu già riferito in altro lavoro dopo un iniezione di adrenalina in un caso di splenomegalia tromboflebitica.

La terza trasfusione non fu seguìta da modificazioni del ricambio emoglobinico degne di nota; così pure l'eliminazione del ferro.

N. 29, a. 17. Pregressa pleurite essudativa D. Crasi sanguigna normale.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	21,5	11,6	7,42	media 7,9	64	34,8	media 43,1	300,—
	35	13	8,5		65,38	51,4		395,38
Trasfusione cc. 200								
il giorno dopo	244	15,865	9,138	media 17,3	57,6	80,95	media 142	512,
2 giorni dopo	92	11,72	13,58		92,25	220,8		1500,—
3 » »	237	26	18,77		72,2	142,2		547,—
4 » »	290	35,85	26,69		74,45	124,86		348,28

Il P. era convalescente quando gli venne praticata la trasfusione. Dopo questa la temperatura salì a 39° e si ebbe un aumento del ricambio emoglobinico. Infatti dalla seconda giornata in avanti l'eliminazione del bilinogeno aumentò — con un massimo in seconda giornata — tanto che l'I. E. salì da 0,5 a 1,84. Parallelamente anche il ferro fecale venne eliminato in maggior quantità.

N, 16, a. 49. Mielosi leucemica cronica. Anemia secondaria.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	206	35	24,48	media 14,83	70,—	667,44	media 366,3	1621,25
	68	15,28	10,73		70,22	221,16		1454
	121	26	9,28		36,69	210,54		809,75
Trasfusione cc. 370								
il giorno dopo . . .	103	20,6	33,73	media 22	163,73	577,95	media 348	2805,6
2 giorni dopo	97	20,378	18,927		81,1	139,68		685,44
3 » »	73	—	—		—	180,8		—
4 » »	73	24,09	13,47		55,91	493,83		2049,93

Febbre a 40° dopo trasfusione. Successivamente miglioramento delle condizioni generali. Scarica notevole di bilinogeno e di ferro nelle prime 24 ore, nel mentre a testimoniare la crisi emolitica l'ind. em. salì da 3,65 a 7,37 per scendere a 2,37 in terza giornata. Il parallelismo ferro-bilinogeno venne però a mancare in quarta giornata, poichè la ripresa dell'iperbilinia non fu accompagnata da un'aumentata eliminazione di ferro.

N. 26, a. 63. Anemia emolitica perniciosiforme da pregressa anchilostomiasi.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	266	63,83	24,47	media 19,73	38,33	488,72	media 426,52	765,65
	92	23,—	15		65,2	364,32		1584,—
Trasfusione cc. 500								
il giorno dopo	138	9,665	4,33	media 7,04	44,8	indosab.	media 158	—
2 giorni dopo	292	20,448	14,82		72,47	190,73		932,75
3 » »	67	3,85	2,07		53,76	98,49		2558,—
4 » »	alvo chiuso		—		—	—		—
5 » »	202	20,2	6,96		34,45	266,64		1320
6 » »	259	—	—		—	234,13		—
Prima della trasfusione	246	29,6	25.456		86	183,76		627,56
Trasfusione cc. 125								
il giorno dopo	—	—	—		—	—		—
2 giorni dopo	371	18,55	9,3		50,13	492,62		2687,97

Era questa una forma morbosa fortemente emolitica. All'ingresso in Clinica l'ind. em. era di 23. La prima trasfusione di cc. 500 (seguìta da lieve rialzo termico) portò a un'evidente riduzione dell'emolisi: l'ind. em. scese infatti a 12. E anche l'eliminazione del ferro diminuì palesemente.

La seconda trasfusione invece fu seguìta da un ritorno al primitivo ritmo emolitico (I. E. = 22) come dimostra l'aumento del binogeno fecale. L'eliminazione del ferro non risentì però della ripresa dell'iperemolisi; anzi l'unica determinazione eseguita dopo questa trasfusione diede un valore inferiore ai primitivi.

N. 18, a. 28. Splenomeglia tromboflebitica con anemia secondaria.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	126,25	21,147	9,516		45	—		—
	81,2	14,—	5,5	media 9,2	39,28	—		—
	110,—	23,1	12,83		55,54	163,24	media 163,5	706,67
	65,—	—	—		—	163,8		—
Trasfusione cc. 350								
il giorno dopo	124,5	13,8	17,25		125	298,8		2165
2 giorni dopo	75	13,158	5,61	media 10,2	42,53	134	media 194,2	1018,4
3 » »	125	—	—		—	150		—
4 » »	125	18,74	7,41		39,54	—		—
Prima della trasfusione	123	23	15,—		65,2	295,2		1283,47
Trasfusione cc. 300								
il giorno dopo	151	21,15	10,46		49,45	72,—		340,42
2 giorni dopo	66	12,23	5,5	media 9,3	44,9	80,38	media 94,5	657,24
3 » »	alvo chiuso		—		—	—		—
4 » »	171	27,36	11,85		43,31	131,32		480,—

Ambedue le trasfusioni furono seguìte da rialzi termici (38°-39°), che scomparvero in seconda giornata. Le condizioni generali migliorarono. Dopo la prima trasfusione si ebbe, entro le 24 ore, un netto aumento tanto del bilinogeno (e dell'indice emolitico, da 8,5 a 14) che del ferro. Nei giorni successivi si ristabilì per ambedue la media primitiva di eliminazione. Presenza dunque di un certo parallelismo nella manifestazione ultima dei rispettivi ricambi.

Dopo circa due mesi dalla prima trasfusione l'unica determinazione di bilinogeno eseguita prima della seconda trasfusione parla per un'emolisi spiccatamente aumentata. Praticata la trasfusione vennero trovati valori di bilinogeno e di Fe nettamente inferiori: cioè a un rallentamento del ricambio emoglobinico (l'I. E. discese da 13,2 a 2,7) avrebbe corrisposto una minor eliminazione di ferro, analogamente a quanto accadde nel n. 26.

N. 31, a. 52. Nefrite parenchimatosa non ipertensiva. Lieve anemia di tipo secondario.

Tempo di determinazione	Feci in gr.		Ferro in mmgr.			Bilinogeno in mmgr.		
	umide	secche	nelle 24 h.		% residuo secco	nelle 24 h.		% residuo secco
Prima della trasfusione	275	38,89	23,54	media 17,12	60,5	184,8	media 175	475,18
	140	30	10,7		35,67	165		750,—
Trasfusione cc. 350								
il giorno dopo	140,5	31,573	11,22		35,53	171		541,6
2 giorni dopo	70	—	—		—	148		—
3 » »	354	46	26,16	media 18,66	57,—	352,58	media 180,8	766,5
4 » »	320	32	28,38		88,68	145,9		456
5 » »	288	17,27	8,87		51,36	86,4		500

Nessun disturbo a seguito della trasfusione. In terza giornata il bilinogeno fecale aumentò nettamente e così pure il ferro; quest'ultimo si mantenne elevato anche nella scarica successiva, mentre il bilinogeno era ritornato ai valori primitivi, come se l'eliminazione del ferro si svolgesse con un ritmo più lento. Non fu possibile calcolare l'I. E. data la presenza di abbondanti edemi che impedivano di conoscere il peso reale corporeo.

Il bilancio dei casi presi in esame si può così riassumere: delle 9 trasfusioni eseguite 6 diedero luogo a una crisi emolitica dimostrata dall'aumento del bilinogeno e dell'Ind. Em.; di queste ultime: 5 furono seguite da un aumento del ferro fecale, evidente soltanto in una scarica in 3 casi (la 1ª dopo trasfusione nei nn. 18 e 16, la 3ª nel n. 19), in parecchie scariche (2ª, 3ª e 4ª) negli altri due (nn. 29 e 31).

In 4 di questi 5 casi aumentò poi non soltanto la quantità assoluta del ferro (e del bilinogeno), ma anche la loro quantità percentuale valutata in base al residuo secco della massa fecale. Si noti a questo proposito che tale valore percentuale è soggetto a variare non soltanto in relazione alle oscillazioni del contenuto fecale della sostanza presa in considerazione, ma è anche in dipendenza del *variabile* quantitativo di residuo secco fecale.

Perciò le oscillazioni riscontrate nei valori percentuali non possono bastare da sole a una buona valutazione dei fenomeni in istudio, ma soltanto quando sono accompagnate da una corrispondente variazione della quantità assoluta.

Gli aumenti del ferro verificatisi furono di tale entità da non poter essere valutati alla stregua delle solite oscillazioni (sappiamo difatti — V. le numerose determinazioni eseguite da Dominici — che l'eliminazione intestinale del ferro subisce variazioni giornaliere, talvolta di una certa entità, anche negli individui sani), ma devono essere messi senz'altro in rapporto colla trasfusione che li ha immediatamente preceduti. È da vedersi attraverso quale meccanismo.

All'interpretazione di questo mi sembra soccorrano i risultati ottenuti mediante lo studio parallelo del ricambio emoglobinico. Non è mio compito quindi il discutere delle modalità con cui si è svolto e delle caratteristiche presentate dal ricambio emoglobinico in ognuno dei casi presi in esame. Farò notare perciò soltanto che nella maggioranza dei casi si ebbe uno spiccato aumento del bilinogeno (e dell'I. E.) dopo trasfusione. Il fenomeno osservato va a conferma di risultati analoghi ottenuti da altri AA.

Già Greppi e Rossi (1928) infatti ebbero modo di osservare in 10-12 trasfusioni su 14 un brusco aumento del bilinogeno urinario e fecale e considerarono tale fenomeno « come la conseguenza biochimica più caratteristica della trasfusione sul ricambio dell'organismo ospite ». Prima di loro, Kühl (1925), mediante ricerche praticate anche su cani, aveva dedotto, pure in base all'osservazione di una iperbilinia dopo la trasfusione, che il sangue introdotto veniva rapidamente eliminato.

La scarica di bilinogeno deve naturalmente esser riferita a una poussée di emolisi provocata dalla trasfusione che, con tutta probabilità, ha interessato nella maggior parte dei casi, il sangue introdotto. Si noti per incidenza che nelle trasfusioni seguite da iperbilinia il bilancio tra Hb introdotta ed Hb distrutta per lo più riuscì positivo, cioè non tutto il sangue trasfuso venne distrutto.

Ad ogni modo in ogni caso una quantità notevole di emoglobina andò scissa, sia pure temporaneamente, oltre il quantitativo abituale ed è logico presumere che in tali condizioni, oltre la bilirubina, sia stata offerta agli organi escretori, una quantità di Fe molto maggiore del solito: da cui l'aumento del ferro fecale.

Pare meno verosimile ammettere che il ricambio del ferro subisca un brusco perturbamento da parte della trasfusione e lo manifesti anche attraverso una accentuazione delle ultime tappe del suo metabolismo.

Però se durante i fenomeni di iperemolisi che seguono alla trasfusione si verifica una scarica di ferro soltanto perchè una maggior quantità di esso viene offerta agli organi escretori, quando il ricambio emoglobinico sia bruscamente contratto, come per esempio, in quei casi di anemia perniciosa (Kühl, Greppi) nei quali la trasfusione porta a una brusca remissione dell'iperemolisi propria di questa malattia (1), dovrebbe avvenire il fatto contrario: cioè una riduzione nell'eliminazione del ferro. Ciò è effettivamente avvenuto nel paziente n. 26, affetto da una anemia perniciosiforme da anchilostoma, nel quale alla prima trasfusione (cc. 500) seguì una netta riduzione della bilinia fecale e del ricambio emoglobinico, mentre il ferro diminuì parallelamente (nei 5 giorni successivi alla trasfusione). E lo stesso fenomeno probabilmente accadde nel n. 18 (splenomegalia tromboflebitica), nel quale la seconda trasfusione (cc. 300) fu seguita pure da una diminuzione della bilina e del ferro fecali. Però la bilina ed il ferro prima della trasfusione vennero determinati su una sola scarica.

Queste osservazioni sono suggestive, ma insufficienti per delle deduzioni di ordine generale. Tanto più che proprio nel n. 26, dopo la seconda trasfu-

(1) In base a tali risultati Kühl pensò a un'azione inibitrice — « Schonung » — esercitata dalla trasfusione di sangue sull'emolisi dell'anemia perniciosa.

sione, il parallelismo ferro: bilinogeno venne completamente a mancare: infatti mentre il bilinogeno presentò un netto aumento (indice della ripresa del primitivo ritmo emolitico, cui la prima trasfusione aveva portato una remissione) il ferro fecale diminuì. Perciò va preso in considerazione, per ora almeno, soltanto il fenomeno che si è presentato ai nostri occhi con maggior frequenza, cioè l'aumento del ferro fecale dopo trasfusione, in attesa che ulteriori ricerche stabiliscano la frequenza e i casi nei quali può avvenire una diminuzione di esso.

In favore dell'ipotesi prospettata a spiegare l'aumentata eliminazione di ferro — maggiore emolisi — va osservato inoltre che in 4 casi (16, 19, 31 e 18) su 5 i più alti valori del ferro fecale si ebbero *nella scarica* che più elevate presentava le cifre del bilinogeno. Parallelismo dunque nell'eliminazione fecale delle due sostanze, che viene convalidato anche dal confronto delle cifre percentuali del ferro e del bilinogeno calcolate sul residuo secco.

Tale parallelismo potrebbe far sospettare l'esistenza di un rapporto tra ricambio emoglobinico e ricambio del ferro. Ma prima di passare a considerare tale questione devono esser riferite le ricerche sulle urine, delle quali peraltro mi occuperò brevemente.

Va premesso che numerosi AA. erano convinti che potesse verificarsi un aumento, anche notevole, del Fe urinario, sia in alcune malattie emolitiche, che dopo somministrazione di preparati di Fe. Così nell'anemia perniciosa Hunter (1890) e Wolter, Hopkins, Damaskin, Kennerknecht, Mayer, Jolles e Winkler, Kisch, ecc.; nella leucemia Jolles e Winkler, Hoffmann, Mayer, Kennerknecht (secondo questo A. il ferro urinario aumenta ancor di più dopo applicazioni Röntgen), ecc.; nella nefrite Damaskin, Jolles e Winkler, Neumann e Mayer, Kisch, ecc.; nella malaria Colasanti e Jacoangeli; nel carcinoma gastrico Jolles e Winkler; nella cirrosi epatica Neumann e Mayer; nella polmonite (durante la crisi) Goodman, e così di seguito.

Ma forse gran parte di queste determinazioni vennero fatte, come fa giustamente notare Dominici, con metodi inesatti. E del resto altri AA. non trovarono oscillazioni notevoli nell'eliminazione renale del metallo, anche dopo essersi messi nelle condizioni più favorevoli perchè venisse offerta al rene una quantità di ferro molto maggiore del solito. Così Kumberg e Reich colla somministrazione di forti quantità di saccarato di Fe non osservarono alcun aumento del ferro urinario.

Bayer e Queskenstedt esclusero un'influenza dell'alimentazione sull'eliminazione del ferro per questa via. E potrei continuare nelle citazioni.

Per brevità aggiungerò soltanto che recentemente Dominici (1929) ha determinato contemporaneamente in svariate malattie a ricambio emoglobinico aumentato il ferro e il bilinogeno nelle urine, senza peraltro notare, anche accanto alle più forti urobilinurie, un aumento oltre la norma dei valori del Fe urinario. Io stesso (1932) ho avuto modo di confermare questi risultati.

Però, sia per completezza di indagini, sia perchè l'aumento del ferro fecale contemporaneamente a quello del bilinogeno dopo trasfusione favoriva il sospetto che un analogo comportamento potesse accadere nelle stesse condizioni per la via renale, volli seguire in 5 casi parallelamente l'eliminazione del ferro e della bilina per le urine.

Casi studiati.	Tempo di determinazione	Urine nelle 24 h. in cc.	Ferro in mmgr.		Bilinogeno in mmgr.		Osservazioni
			elim. nelle 24 h.	°/₀₀	elim. nelle 24 h.	°/₀₀	
N. 19. A. 52. Linfadenosi leucemica cr. Anemia secondaria.	Prima della trasfusione: cc. 625	1330	0,32	0,24	1,17	0,09	I. E.: 2,6.
	il giorno dopo	1100	0,36	0,328	2,53	0,23	I. E.: 1,6.
	2 giorni dopo	900	0,207	0,23	2,16	0,24	I. E.: 1,8.
Idem. Idem.	Prima della trasfusione: cc. 500	630	0,214	0,34	0,887	0,14	I. E.: 2,9.
	il giorno dopo	540	0,13	0,24	0,556	0,103	I. E.: 3,8.
	2 giorni dopo	400	0,116	0,29	0,29	0,07	
N. 29. A. 17. Pregressa pleurite essudativa D.	Prima della trasfusione: cc. 200	930	0,514	0,55	0,73	0,08	I. E.: 0,5.
	il giorno dopo	1300	0,42	0,324	1,87	0,144	I. E.: 1,84.
	2 giorni dopo	610	0,402	0,66	0,86	0,142	
	3 » »	1380			2,66	0,193	
N. 33. A. 53. Anchilostomiasi. Anemia secondaria.	Prima della trasfusione: cc. 500	1030	0,254	0,247	24,47	2,37	I. E.: 4,4.
	il giorno dopo	780	0,273	0,35	quasi-assente		I. E.: 1,8.
	2 giorni dopo	900	0,27	0,3	2,3	0,256	I. E.: 1,5.
N. 25. A. 72. Morbo maculoso di Werlhof.	Prima della trasfusione: cc. 200	505	0,2	0,4	1,69	0,33	I. E.: 12,3.
	il giorno dopo	645	0,165	0,26	8,77	1,36	I. E.: 18,3.
	2 giorni dopo	730	0,257	0,35	11,68	1,6	I. E.: 14.
	3 » »	500	0,15	0,3	—	—	I. E.: 5,6.

In nessun caso si verificò una sideruria superiore non solo alla media individuale, ma anche alla norma. Si noti che in due (29, 25) dei casi studiati la contemporanea determinazione del bilinogeno fecale e il calcolo dell'I. E. avevano messo in evidenza un'iperemolisi post-trasfusione. Ciò significa che il rene non elimina ferro oltre un certo limite, anche se gliene viene offerta una quantità superiore alla solita, come è probabile avvenga in condizioni di iperemolisi. Ciò può essere dovuto o ad un'incapacità funzionale del rene a eliminare il metallo, almeno oltre un certo limite, oppure all'esistenza di una vera e propria « soglia » renale per il ferro.

Ricordo a questo proposito come Eppinger attribuisca al rene una funzione protettrice contro le possibili perdite di ferro dall'organismo.

I valori poi del ferro urinario i quali oscillarono, senza mai sorpassare la media abituale (massimo mmgr. 0,51 nelle 24 ore) entro limiti ampi, non corrisposero mai alle brusche e talora notevoli variazioni del bilinogeno urinario conseguenti alla trasfusione, a testimoniare la mancanza di un qualsiasi parallelismo nell'eliminazione renale del ferro e del bilinogeno.

Le considerazioni precedenti rendono probabile che tale comportamento sia riferibile alla particolare modalità di escrezione renale del ferro e non permettono di valersi di questi dati in una discussione sui rapporti tra ricambio emoglobinico e ricambio del ferro.

*
* *

Scartata la possibilità che per la via urinaria potesse avvenire dopo trasfusione una perdita di Fe dall'organismo va riportata l'attenzione al parallelismo osservato nell'eliminazione del Fe e del bilinogeno per le feci, potendo a tutta prima tale constatazione far pensare a un rapporto di stretta dipendenza tra ricambio emoglobinico e ricambio del ferro.

Tale constatazione è sufficiente per affermare un rapporto di tal genere? Da quanto verrò esponendo sembra di no.

Numerosi studi sul ricambio del Fe hanno rivelato l'esistenza di un fattore che domina il suo complicato svolgersi, e precisamente la tendenza alla ritenzione che ha l'organismo per il metallo. Questa tendenza è la causa prima dell'impossibilità di stabilire un equilibrio nel bilancio del metallo in qualunque condizione. Tentativi di questo genere sono tutti naufragati. Così Bayer somministrando forti quantità di ferro per via orale e per lungo tempo ottenne sempre un bilancio nettamente positivo del metallo, come se l'organismo avesse capacità inesauribili di accumulo. Analoghi risultati ebbe Queckenstedt che somministrò il fabbisogno minimo giornaliero per favorire lo stabilirsi dell'equilibrio nel bilancio del metallo e per evitare disturbi nell'assorbimento intestinale di esso (da Dominici).

L'accumulo del ferro avverrebbe precisamente negli elementi del sistema R. E., i quali sarebbero capaci di un'attività ferropessica tanto verso il metallo derivanti dai processi d'emolisi, quanto verso quello introdotto per via enterale o parenterale. In questo senso parlano i reperti istochimici osservati in occasione di un'abbondante distruzione di sangue — sia in alcune condizioni morbose (ittero-emolitico; riassorbimento di stravasi sanguigni) che sperimentalmente, dopo iniezione di emoglobina (da Favilli) — e dopo introduzione enterale (Levi, Micheletti e Sacchetto) e parenterale (Sabbatani e Salvioli, Messini) di ferro.

Va aggiunto a questo proposito che se è opinione corrente che al ricambio del ferro provveda normalmente ed essenzialmente la milza, si ritiene pure che gli elementi reticolo-endoteliali di tutti gli organi possano partecipare al ricambio del metallo (Favilli).

La distribuzione del Fe nell'organismo è diversa forse a seconda della sua provenienza (Schmidt ritiene che il ferro esogeno si depositi a preferenza nella milza e quello endogeno nel fegato) o della struttura chimica dei composti di Fe che vengono offerti in un modo o nell'altro al sangue e agli organi (secondo la concezione di Starkenstein per il quale nella milza si deposita esclusivamente il ferro trivalente), ma è un fatto che al R. E. sopratutto (1) spetta il compito di assumere e immagazzinare il ferro.

La caratteristica accennata del ricambio del ferro (ritenzione) è quella che impedisce di valutarne i rapporti col ricambio emoglobinico mediante il confronto fra i valori del Fe di escrezione e quelli del bilinogeno (a parte il fatto che la valutazione del ricambio emoglobinico attraverso il bilinogeno non ha caratteri di esattezza).

---

(1) È possibile mettere in evidenza Fe anche nelle cellule parenchimatose degli organi.

Ciononostante — date le condizioni dell'esperimento (dieta costante, possibilità di stabilire una media di eliminazione del ferro prima e dopo la trasfusione) — ho voluto rendermi conto delle condizioni del rapporto bilinogeno-ferro durante l'iperemolisi provocata dalla trasfusione per vedere se almeno fosse possibile l'osservare un rapporto costante fra le loro modalità di eliminazione. Per far questo risalii dal quantitativo di bilinogeno eliminato in sovrappiù all'emoglobina corrispondente (tenendo presente che i valori del bilinogeno non sono che il 40 % circa del pigmento realmente eliminato colla bile — Jacobbs-Scheffer, Greppi — e che un grammo di bilinogeno corrisponde a gr. 25 di emoglobina); il calcolo analogo feci per il ferro sapendo che 100 gr. di Hb contengono grammi 0,335 di Fe.

Questi calcoli, che hanno evidentemente un valore relativo, misero in evidenza nella maggioranza dei casi la mancanza di un parallelismo quantitativo tra Fe e bilinogeno, e un'inferiorità dei valori di emoglobina dedotti dal ferro in confronto di quelli dedotti dal bilinogeno. Ciò può essere spiegato colla legge che governa il ricambio del metallo, cioè colla tendenza alla « tesaurizzazione » di esso da parte dell'organismo.

Si potrebbe però allora pensare che se non è dato rilevare — appunto per la ritenzione del ferro nell'organismo — un parallelismo quantitativo tra bilinogeno e ferro, questo in effetto esista e venga svelato soltanto dal confronto tra il deposito del ferro nei tessuti ed entità dell'emolisi. (La maggior eliminazione di Fe sarebbe allora da considerarsi soltanto come una spia dell'accumulo avvenuto). Ma pare che anche in tal modo si debba escludere un rapporto diretto tra l'uno e l'altra.

Già Biondi (1895), Lubarsch (1921) e altri mediante ricerche istopatologiche avevano negato l'esistenza di un parallelismo tra siderosi ed emolisi. Lo stesso Lubarsch e inoltre Hintze, Eppinger, Noel, Flessinger, avevano anzi poi fatto notare che in alcuni casi si rende evidente un netto contrasto, come nell'emocromatosi, dove la presenza di tutti i tessuti di forti quantità di Fe non si accompagna ad una maggior distruzione di sangue.

In tale forma morbosa il Fe accumulato nei tessuti sarebbe in gran parte di provenienza esogena, alimentare (Wallbach) e la tendenza all'accumulo sembra riferibile sopratutto a un particolare disturbo nel ricambio del ferro (« alterazione costituzionale » secondo Michelazzi).

Ultimamente anche Wallbach, basandosi sui risultati di ricerche istochimiche eseguite tanto in condizioni di emolisi normale che aumentata (sperimentalmente e patologicamente), ritiene che non esista alcun rapporto proporzionale tra entità dell'emolisi e quantità di emosiderina (la quale secondo Strasser è un ossido di Fe e, secondo Zoia, non rappresenta una tappa di passaggio tra pigmento sanguigno e bilirubina accumulata nei tessuti.

E ancora, Naegeli pensa che l'accumulo in Fe possa farsi notevolissimo solamente per un'alterazione nel ricambio interno del metallo, senza rapporto coll'entità della distruzione ematica (da Molinari).

Da quanto è stato esposto ne deriva l'impossibilità di poter stabilire in qualunque condizione, in base al confronto quantitativo tra ferro, tanto di eliminazione che di deposito da una parte, ed entità dell'emolisi dall'altra, l'esistenza di un rapporto tra ricambio emoglobinico e ricambio ferrico. Non solo, ma risalta l'indipendenza tra i due ricambi, il cui complessivo

svolgersi ci appare profondamente diverso. Tendenza alla ritenzione e all'accumulo dei tessuti per il ferro, mentre la parte pigmentata della molecola emoglobinica viene rapidamente elaborata ed eliminata colla bile; vie diverse di eliminazione (attraverso gli intestini il Fe, attraverso il fegato la bilirubina); e infine, forse, capacità da parte del sistema deputato all'elaborazione del Fe esogeno ed endogeno di influire di per sè stesso sul ricambio del Fe, indipendentemente dalle condizioni del ricambio emoglobinico.

E allora come può essere interpretato il parallelismo osservato nell'eliminazione del ferro e del bilinogeno?

L'uniformità dei risultati ottenuti anche in forme morbose non emolitiche (in un caso si trattava di un individuo sano), autorizza a ritenere che il disturbo nel ricambio interno del metallo che ha sostenuto l'aumento del ferro negli escreti non sia caratteristico per alcune malattie soltanto tra quelle a ricambio emoglobinico fortemente aumentato (ittero emolitico e malaria), ma invece intervenga in qualunque condizione di iperemolisi, quando questa sia il fenomeno dominante. (Così può mancare, come risulta dalle ricerche di Riecker e Dominici, nell'anemia perniciosa, nella quale l'emolisi pare sia da ritenersi un fenomeno accessorio accanto all'alterazione del tessuto ematopoietico: Greppi).

Quando in tali condizioni venga offerta all'organismo una quantità di ferro emoglobinico molto superiore alla media solita — specie se ciò avvenga bruscamente, come nella crisi emolitica post-trasfusione — l'organismo provvede, almeno in parte, alla sua eliminazione. Senza peraltro che il parallelismo ferro:bilinogeno che è possibile osservare in tali condizioni sia — per le considerazioni prima esposte — espressione di un rapporto di stretta dipendenza tra ricambio emoglobinico e ricambio del Fe.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Poichè la trasfusione di sangue frequentemente è seguita da notevoli e spesso brusche modificazioni del ricambio emoglobinico — per lo più nel senso di un aumento — si è voluto seguire l'eliminazione del Fe (per le feci e le urine) dopo tale intervento essendo logico sospettare che il metabolismo del metallo, almeno nella sua porzione ematinica, — subisse in tali condizioni qualche variazione: questa forse avrebbe potuto essere svelata da ricerche sul Fe di escrezione. Venne determinato parallelamente il bilinogeno fecale e urinario e (l'Ind. emol.) col duplice scopo di vedere se fossero o no avvenute variazioni nel ricambio emoglobinico dopo la trasfusione per paragonare le curve di eliminazione del Fe e del bilinogeno tanto per le feci che per le urine. I risultati si possono così riassumere:

7) Il Ferro urinario si comportò sempre ad un modo e precisamente non subì variazioni (giornaliere) oltre quelle che si è soliti notare in condizioni normali, senza alcun rapporto nè colle modificazioni del ricambio emoglobinico, nè coll'eliminazione renale del bilinogeno, determinato contemporaneamente.

2) Nelle feci invece le determinazioni del ferro e del bilinogeno eseguite giornalmente misero in evidenza in quasi tutti i casi nei quali la tra-

sfusione fu seguita da una crisi emolitica (5 su 6) e in coincidenza con questa (aumento del bilinogeno), uno spiccato aumento del ferro.

Nei casi nei quali il ricambio emoglobinico rimase invariato l'eliminazione del ferro non subì modificazioni.

Date le modalità, quali attualmente si conoscono, colle quali si svolge il ricambio del ferro, il parallelismo ferro:bilinogeno osservato nelle feci non può essere interpretato come espressione di un rapporto costante e di stretta dipendenza tra ricambio emoglobinico e ricambio del Fe; esso viene invece riferito alle particolari condizioni nelle quali è stato osservato il fenomeno: cioè all'iperemolisi (brusca messa in libertà di abnormi quantità di Fe emoglobinico).

BIBLIOGRAFIA.

Boggino. C. R. Soc. Biol., 1, p. 604, 1931.

Colasanti e Jacoangeli. Boll. R. Acc., Roma, n. 22, 1896.

Cotti e Gandellini. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, f. 4, 1932.

Di Guglielmo. Boll. Soc. It. Biol. Sper., t. 2, f. 8, 1927.

Dominici. Arch. Scien. Med., p. 129, 1929; p. 390, 1929; p. 273, 1929; Boll. Soc. It. Biol. Sper., t. 3, p. 1047, 1928.

Dominici, Giordano e Griva. Boll. Soc. It. Biol. Sper., t. 3, p. 1033, 1928.

Eppinger. *Die Epato-lienalen Erkrankungen.* Springer, Berlin, 1920.

Favilli. Boll. Ist. Boll. Sier. Mil., f. 6, p. 481, 1927.

Fontés et Thivolle. *Le Sang*, f. 4, p. 445, 1932.

Greppi. *I valori normale del ric. em.* Ediz. Cappelli, Bologna, 1926; *Sul ric. em. in condiz. fis. e pat.*, da « I problemi della nutrizione », a. I, 1924.

Greppi e Rossi. Il Policlinico, Sez. Med., 1928.

Guillemont e Lapique. C. R. Soc. Biol., t. 49.

Goodmann. Journal of Biol. Chem., p. 37, 1912

However e Kennerknecht. Wirch. Arch., Bd. 205, S. 89, 1911.

Hofmann. Virch. Arch., Bd. 151, 1898.

Kennerknecht. Virch. Arch., S. 89, 1919.

Kühl. Zeit. f. d. ges. exp. Med., Bd. 45, S. 581, 1925.

Lintzel. Ergebn. der Phys., 31, S. 844, 1931.

Molinari-Tosatti. Il Policlinico, Sez. Med., 1932.

Michelazzi. Ibid., n. 5, S. 227, 1931.

Neumann. Arch. f. Anat. u. Phys., 1902.

Naegeli. Cit. da Molinari-Tosatti.

Pini. Boll. Scien. Med., 83, p. 257, 1912.

Pugliese. Arch. It. di Biol., t. 57, p. 86, 1912.

Queckenstedt. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 79, S. 49, 1914

Riecker. Arch. of Int. Med., t. 46, S. 458, 1930.

Stankenstein. Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak., Bd. 134, S. 276, 1928; Zeit. f. d. ges. Exp. Med., Bd. 68, H. 3/4, S. 425, 1929.

Zoja. Haemat., Recens., 1, p. 25, 1930.

Wallbach. Erg. der allg. Path. und path. Anat., Bd. 24, S. 186, 1931.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XL Roma, 1° Aprile 1933 - XI Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. A. ZERI.

Sul valore dell'enzimoreazione nella sierodiagnosi dei tumori maligni.

Dott. ANTONINO PANAGIA, già assistente v.

La cura precoce dei tumori maligni basata sulla diagnosi precoce è il principio affermato dai vari Autori, sul quale tutti sono d'accordo. Il problema assillante è dunque quello di giungere presto alla diagnosi, perchè, se qualche speranza di successo noi possiamo nutrire intervenendo all'inizio dello sviluppo di una neoplasia, ci troviamo disarmati di fronte ad un tumore in pieno stato evolutivo, che ha già invaso vaste zone di tessuto, che si è già diffuso alle linfoghiandole, che ha già dato metastasi in altri organi. Ecco perchè gli sperimentatori si sono preoccupati di trovare un metodo, sia pure indiretto, che permettesse di svelare precocemente la presenza di un tumore.

Numerosi sono stati i metodi escogitati e consigliati, che nella pratica non si sono dimostrati perfettamente atti allo scopo, la maggior parte di essi aventi per fondamento le modificazioni umorali, che si vengono a stabilire in un organismo portatore di un neoplasma. Una delle indagini più recenti è quella studiata nell'Istituto Maragliano da Sivori, Rebaudi e Menniti, che si sono sforzati di dare alle loro ricerche scientifiche una utile applicazione pratica.

Questi autori, partendo dal principio, stabilito per altri stati morbosi, che negli individui affetti da tumori, si ha la produzione di fermenti, che agiscono sulle cellule neoplastiche portandole al disfacimento, e che questi fermenti sono formati in maggior copia quando l'organismo possiede ancora le sue proprietà difensive e la capacità di reagire allo stimolo dannoso, si sono pro-

posti di trovare un mezzo, che, svelando la presenza dei fermenti o gli effetti della loro azione fermentativa, confermasse le loro premesse teoriche e nello stesso tempo fosse utile per la diagnosi dei tumori.

Il punto più originale delle ricerche di questi studiosi consiste nell'attribuire ai fermenti proprietà nettamente specifiche sulla base di ricerche sperimentali. Sulla guida di questi principi, i suddetti autori, facendo agire su speciali antigeni da loro preparati, costituiti da disintegrati di organi, di bacilli, di tessuti neoplastici, ecc., quantità minime di siero contenente i fermenti, ottengono che gli antigeni siano ulteriormente scissi in amminoacidi, i quali vengono svelati colla nota reazione della ninidrina, che fa assumere al mestruo una colorazione violetta più o meno intensa. I disintegrati sono chiamati ultrapeptoni perchè preparati in maniera tale che in essi sia raggiunto uno stato di digestione della sostanza proteica più avanzato del peptone, onde più facilmente possano essere attaccati dai fermenti presenti in piccole quantità di siero.

La reazione, che va sotto il nome di *enzimoreazione*, è stata usata per la diagnosi e la prognosi di diversi stati patologici.

Non riferiremo i risultati che con essa sono stati raggiunti nello studio delle varie malattie e le critiche che ad essa sono state rivolte: oggetto del nostro lavoro è stato quello di applicare alla diagnosi dei neoplasmi, questo mezzo d'indagine, tanto attraente nei suoi principi e nelle deduzioni pratiche intraviste dagli autori.

Su questo argomento non molti sono stati gli sperimentatori: quasi tutti riconoscono nella enzimoreazione la specificità attribuita dai suoi ideatori, e danno ad essa la preferenza sugli altri metodi sierodiagnostici.

Però, come per le altre applicazioni, anche per questa non manca qualche voce discorde.

L'importanza dell'argomento giustifica il nostro interessamento allo studio del comportamento dell'enzimoreazione nei tumori.

Menniti nel 1924 ha praticato la reazione su sieri di individui affetti o sospetti di forme neoplastiche a scopo diagnostico. I sieri erano accompagnati da un quesito atto a raggiungere una diagnosi differenziale fra la carcinosi, la sarcomatosi, la sifilide e la tubercolosi.

I casi studiati furono 44; i sieri furono saggiati verso il veleno integrale tbc. solubile, verso il fegato normale e il fegoto di eredo-sifilitico, verso il disintegrato di carcinoma, e verso il disintegrato di sarcoma. Hanno risposto per carcinosi 27 sieri: l'atto operativo o il rilievo anatomo-patologico hanno confermato la diagnosi di 22, degli altri 5 in tre casi mancarono ulteriori notizie, in un caso al reperto istologico risultò trattarsi di fibroma duro. L'A. aggiunge che in un caso, pur trattandosi di adeno-carcinoma, ha avuto risposta negativa.

Verso la sarcomatosi l'E. R. è stata positiva in due casi, uno con conferma clinica, l'altro istologica. Conclude che la percentuale di positività si dimostra nell'81 % nella carcinosi e nel 100 % nella sarcomatosi.

Qualche volta poteva aversi nella lettura dei risultati qualche dubbio tra una infezione e l'altra, che l'A. derimeva col metodo delle diluizioni frazionate

Balbi ha esperimentato l'E. R. insieme ad altre tre reazioni ottenendo nei riguardi dell'E. R. i seguenti risultati: su 24 casi di neoplasie cutanee l'E. R. si è dimostrata positiva 20 volte (83 %), 4 volte negativa.

In 9 soggetti con verruche senili seborroiche ha ottenuto sempre risultati negativi. In 7 malati con diagnosi clinica di neoplasie di organi interni (stomaco, intestino, retto) 6 risultati positivi, un risultato negativo (cancro del retto).

In un caso di ulcerazione della mucosa del prolabio, simulante un epitelioma ulcerato, che all'esame istologico risultò trattarsi di una forma micotica con esclusione di

neoformazione neoplastica, l'E. R. fu ugualmente positiva. In 8 casi di gravidanza l'E. R. per neoplasmi fu negativa.

L'A. conclude giudicando il metodo sensibile e specifico, ma dice che in argomento di specificità di una reazione occorrono ben più vaste ricerche.

Frola ha riferito di un caso in cui venne formulata diagnosi di cancro-cirrosi in base al risultato positivo dell'E. R. verso i disintegrati di fegato e di carcinoma, diagnosi confermata poi all'autopsia. In questo caso l'E. R. era anche positiva con il disintegrato di rene, ma diveniva negativa con una diluizione maggiore.

Oliviero Alvise ha riportato un totale di 44 ricerche; di queste 22 esperienze riguardavano sieri di soggetti con diagnosi certa di neoplasma; 15 sieri di soggetti non affetti da cancro, 7 sieri di soggetti con forme dubbie, ottenendo i seguenti risultati: in 19 casi di forme carcinomatose reazione positiva 16 volte, negativa 3 volte con una percentuale di positività dell'84 % contro il 16 % di risultati negativi. Aggiunge che se si considerasse positivo un caso con diagnosi dubbia di carcinoma della testa del pancreas o pancreatite, per il quale l'A. non ha avuto alcun controllo, aumenterebbe la percentuale positiva. In tre casi di sarcomi un risultato positivo e due negativi.

La reazione provata sui sieri di 7 individui affetti da forme dubbie ebbe esito positivo in un caso di pseudo-mixoma del peritoneo e nel caso di diagnosi incerta di pancreatite o carcinoma del pancreas; che l'A. tenderebbe a considerare tra i casi di carcinoma.

In 15 individui sani o con affezioni diverse ottenne sempre esito negativo; ha ripetuto la prova col metodo delle diluizioni nei casi di reazione dubbia. Conclude per la specificità dell'E. R., esprimendo la sua sicurezza di giudizio di fronte alla positività della reazione per il carcinoma o per il sarcoma.

Messina ha esperimentato per la sierodiagnosi dei tumori la r. di Botelho, la r. meiostagminica precipitante di Izar e l'enzimoreazione, usando per quest'ultima il metodo a caldo.

Saggiò 30 sieri di individui non affetti da forme neoplasiche con risultati negativi e 16 sieri di individui sicuramente portatori di tumori maligni; in questi la reazione fu negativa in due casi di glioma e in tre casi di carcinoma (un cancro dell'esofago, e due cancri dello stomaco), in tutti gli altri casi fu sempre positiva con una percentuale dell'81 %. L'A. dà la preferenza all'enzimoreazione rispetto alle altre reazioni sierologiche.

Dessy, integrando le ricerche di Oliviero, su 47 ammalati ha ottenuto ésito positivo nell'81 % dei casi. Conclude che l'E. R., per il cancro e per il sarcoma è una reazione specifica, che quando è positiva ha valore diagnostico quasi indiscutibile; quando è negativa non esclude la presenza del neoplasma.

Capocaccia ha studiato l'E. R. nel sangue del topo dopo che gli era stato praticato innesto di sarcoma e l'ha trovata positiva 24 ore dopo l'innesto fino a pochi giorni prima della morte dell'animale. Il siero di sangue dei topi sani o variamente trattati con veleni chimici o batterici non dà mai E. R. positiva verso il disintegrato di sarcoma. La reazione sarebbe nettamente specifica. L'A. richiama l'attenzione sulla possibilità di notare reazioni positive verso antigeni vari nello stesso ammalato e suggerisce il metodo delle diluizioni frazionate per eliminare la molteplicità di reperti.

Capocaccia riferisce pure di osservazioni di Menniti e Ronchetti non pubblicate, di cui fornisce i risultati. Menniti su 106 casi studiati ha avuto in 10 casi risposte non corrispondenti alla natura o alla sede o alla qualità del processo morboso, in 96 casi risposte assolutamente corrispondenti e alla natura e alla sede. Ronchetti in 43 casi ha avuto una sola netta risposta negativa.

L'A. tra l'altro conclude che le risposte positive hanno valore pressochè assoluto, mentre le risposte negative non escludono la presenza di una neoplasia e che la percentuale dell'81-90 % giustifica un largo impiego di questo mezzo di indagine.

Del Vivo in 32 casi di neoplasie cutanee ebbe 27 risultati positivi e 5 negativi con una percentuale dell'83 %.

Gerundo ha provato l'E. R. su 32 sieri eseguendo la tecnica del metodo a freddo; della maggior parte dei soggetti presi in esame aveva potuto constatare la lesione sia per l'esa-

me clinico, sia per l'esame istopatologico. Come controllo furono esperimentati molti sieri provenienti da ammalati di altra origine: in questi sieri la reazione ebbe sempre esito negativo.

Divide i casi in quattro gruppi. Per quanto riguarda i casi discordanti tra reperto clinico e siero-diagnostico si rileva:

1) gruppo di 6 casi: il caso N. 3 dà E. R. intensamente positiva per carcinoma della mammella; all'esame istologico risultò trattarsi di mastite cistica con sospetto di stato precanceroso; il caso N. 5 di carcinomatosi generale dell'omento offrì all'esame E. R. negativa;

2) gruppo di 12 sieri inviati all'A. da un ospedale per la cura del cancro, nei quali l'E. R. fu positiva 9 volte: nei casi di questo gruppo fu impossibile ricevere informazioni circa le lesioni presentate dagli infermi e lo stato di salute di essi, tranne la notizia generica che erano in cura per neoplasmi;

3) gruppo di tre casi: nel N. 2 l'E. R. risultò positiva per carcinoma; vi era solo il sospetto clinico di un neoplasma; l'esame radiologico del tubo digerente fu negativo e sconosciuto fu il decorso successivo Nel n. 3, sospetto di neoplasma della tiroide, l'E. R. dette esito negativo;

4) gruppo di 11 casi con lesioni neoplastiche della pelle

L'A. conclude che l'E. R. presenta un carattere definito, sia diagnostico che prognostico ed è valido aiuto nello studio e nel trattamento dei neoplasmi maligni.

Carminati si esprime in senso sfavorevole al valore dell'E. R. nella sierodiagnosi dei tumori.

L'A. ha provato l'E. R. su 50 sieri, dei quali 25 di soggetti sicuramente affetti da cancro e 25 di soggetti affetti da forme morbose diverse, in prevalenza chirurgiche, e di soggetti sicuramente sani. Per quanto riguarda i risultati l'A. ebbe nei 25 sieri di cancerosi il 28 % di positività e il 72 % di reazioni non valutabili a causa della contemporanea positività dei controlli « siero solo » e dei disintegrati di organo normale. Per quanto riguarda i risultati nei 25 sieri di soggetti affetti da altre forme morbose e non da cancro e di soggetti sani si ebbe il 48 % di positività per il cancro ed il 52 % di reazioni non valutabili.

Ricerche personali.

Dopo aver riferito i risultati ottenuti dagli altri Autori, che prima di noi hanno esperimentato l'enzimoreazione nella sierodiagnosi dei tumori, esporremo i risultati che abbiamo ottenuto nelle nostre ricerche.

Per le esperienze abbiamo seguito la tecnica indicata da Sivori, Rebaudi e Menniti per l'enzimoreazione a freddo e ci siamo sforzati di applicare in ogni minimo dettaglio quanto viene consigliato dai suddetti autori e dagli altri che successivamente si sono occupati dell'argomento.

Non crediamo necessario elencare il materiale occorrente per l'apprestamento della reazione ed illustrare la tecnica perchè tutto è descritto ampiamente nel volume « L'Enzimoreazione ».

Gli antigeni e le cartine di tornasole ci sono stati gentilmente forniti dal prof. Figari, al quale rivolgiamo vivi ringraziamenti, come pure siamo grati al prof. Sivori di aver richiamato la nostra attenzione su qualche particolare di tecnica nel corso delle esperienze.

Abbiamo incominciato col provare l'enzimoreazione in sieri di individui affetti da forme neoplastiche contemporaneamente a sieri di sofferenti di altre forme morbose e di soggetti sani, adoperando la tecnica dell'E. R., a freddo, che è stata da noi seguita anche nelle successive esperienze.

In queste prime prove per ogni siero in es ame ci siamo serviti di una sola provetta di reazione contenente il siero nella quantità di cmc. 0,05, e l'antigene nella quantità corrispondente al titolo, indicato per ciascuno di essi; accanto a questa provetta ne ponevano altre due, una per il controllo antigene e l'altra per il controllo siero.

Riassumeremo in una tabella questi primi risultati:

TABELLA A.

Num. d'ordine	Diagnosi	Antigene	Siero	Siero antigene
I	Epitelioma utero	Epitelioma utero	—	+++
II	Vizio mitralico	Epitelioma utero	—	++
III	Sano	Epitelioma utero	—	+++
IV	Carcinoma gastrico	Carcinoma gastrico . . .	(+)	++
V	Epitelioma utero	Carcinoma gastrico . . .	(+)	++
VI	Sano	Carcinoma gastrico . . .	(+)	++
VII	Sano	Carcinoma gastrico . . .	(+)	+++
VIII	Carcinoma mammella . .	Carcinoma mammella . .	+	+
IX	Carcinoma gastrico	Carcinoma mammella . .	—	(+)
X	Epitelioma utero	Carcinoma mammella . .	—	++
XI	Sano	Carcinoma mammella . .	—	++
XII	Sano	Carcinoma mammella . .	—	++

Dopo questi risultati ci siamo decisi a prendere in esame due serie di sieri, di cui 10 appartenenti a soggetti sicuramente affetti da forme neoplastiche, accertate coll'esame clinico, radiologico e confermate poi col reperto operativo o anatomo-patologico, 10 appartenenti a soggetti affetti di altre forme morbose, senza nemmeno il minimo sospetto di lesioni neoplastiche. Abbiamo avuto cura di scegliere questi ultimi tra pazienti in cui si potesse escludere anche la sifilide e la tubercolosi. In tutti i 20 sieri esaminati non ci siamo contentati di provare la reazione con cmc. 0,05 di siero, ma abbiamo adoperato il metodo delle diluizioni frazionate giungendo sino a cmc. 0.003.125.

Riportiamo i risultati:

SERIE I.

N. 1. — R. E., a. 74 (III Baracca).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da qualche tempo disappetenza, dimagramento, lieve rigurgito di cibi, spesso feci nere, in ultimo ematemesi.

E. O. Condizioni generali un po' scadute, alla regione epigastrica tumefazione a superficie irregolare, nodulare, indolente, mobile. Altra tumefazione nella reg. paraombelicale destra della grandezza di un arancio a superficie bernoccoluta, modicamente mobile col respiro.

Radiologicamente: grossa lacuna reg. antrale.

Diagnosi: carcinoma gastrico.

È in cura con ultrapeptone di carcinoma gastrico con sensibile apparente miglioramento.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (carcinoma gastrico)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	*	++	+	—	—	—

N. 2. — U. G., a. 64 (VI Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da 6 mesi dolore alla reg. epigastrica, rigurgito, vomito, febbre intermittente.

E. O. Condizioni generali scadute. All'epigastrio si palpa una massa grande come un mandarino, durissima, a superficie granulosa, aderente, che non segue i movimenti del respiro.

Diagnosi: carcinoma gastrico.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (carcinoma gastrico)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	+	+	—	—	—	—

N. 3. — C. N., a. 38 (VII Pad. Donne)

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da due mesi dolori quasi continui all'epigastrio, che si irradiano verso il dorso e che si esacerbano sopratutto dopo ingestione di alimenti. Disappetenza con disgusto per i grassi e astenia, dimagrimento.

E. O. Condizioni generali un po' scadute.

Addome: all'esterno del margine laterale del retto di destra, un po' al disopra della cicatrice ombellicale, si palpa una tumefazione grande quanto un piccolo arancio, di forma rotonda, superficie ineguale e bernoccoluta, consistenza dura, poco dolente, spostabile, mobile col respiro, evidente guazzamento gastrico.

Es. radiologico: difetto di riempimento con segni di infiltrazione della reg. pilorica e prepilorica. Ritardo di vuotamento del pasto opaco.

Diagnosi: carcinoma gastrico.

Laparatomia esplorativa: carcinoma gastrico:

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (carcinoma gastrico)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	*	+++	—	—	—	—

N. 4. — D. M. G., a. 42 (VII Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Tre anni fa incominciò a notare dolori durante il coito; da un anno astenia, dimagramento, disappetenza. Da circa due mesi dolori all'addome, tumefazione progressiva di esso, notevoli perdite di sangue dai genitali. In Clinica ostetrica venne sottoposta ad intervento e successivamente roëntgenterapia e radiumterapia.

E. O. Condizioni generali scadute.

Addome: deformato per tumefazioni che sollevano la parete. Nella metà destra masse dure, grandi quanto aranci, di consistenza dura, superficie ineguale e bernoccoluta, fisse indolenti.

Es. ginecologico: dai genitali emana odore nauseante, vagina breve e rigida, orificio uterino svasato, crateriforme, ineguale, fisso.

Diagnosi: epitelioma dell'utero.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Epit. utero)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	*	+	*	—	—	—

N. 5. — M. F., a. 39 (VII Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da un anno perdite ematiche e secrezione biancastra dai genitali con odore nauseante. È stata curata in clinica ostetrica con radiumterapia.

E. O. Condizioni generali scadute. Addome tumido, specie nei quadranti di sinistra, sopratutto in quello inferiore. Nella fossa iliaca di sinistra si palpa una tumefazione che occupa quasi tutta questa regione, liscia, duro-elastica, non fluttuante, poco mobile, nei movimenti passivi del corpo, non spostabile, dolente.

Es. ginecologico: vagina rigida, collo dell'utero svasato, irregolare, duro, fornici quasi scomparsi, infiltrati.

Diagnosi: epitelioma dell'utero.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Epit. utero)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	—	++	+	—	—	—

N. 6. — M. A., a. 44 (VI Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da più di 1 anno dolori al basso ventre e subito dopo abbondanti perdite di sangue per tre mesi. Furono praticate applicazioni di radium nell'ospedale di S. Gallicano e roentgenterapia in clinica ostetrica. Da circa tre mesi dolori e perdite di sangue.

E. O. Condizioni generali scadute. Qualche ghiandola grossa, dura, bernoccoluta, aderente nelle regioni inguinali.

Addome: pare di palpare l'utero, ingrossato molto duro.

Es. ginecologico: vagina ristretta, ripiena di masse bernoccolute, durissime, non spostabili; a circa 4 cm. dall'introitus una stenosi durissima circolare impedisce l'ulteriore esplorazione.

Diagnosi: epitelioma dell'utero.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Epit. utero)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	—	+++	—	+	—	—

N. 7. — L. M., a. 58 (VI Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da qualche anno perdite di sangue dai genitali con ritmo irregolare e coaguli.

E. O. Condizioni generali scadute.

Addome: si palpa l'utero un po' ingrossato ed indurito.

Es. ginecologico: la vagina all'ingresso appare occupata da voluminose masse dure, non spostabili, che sanguinano al minimo tocco. Tali masse ostruiscono completamente la vagina, tanto che non si riesce a penetrare per più di 3 cm. Es. rettale: conferma i dati del precedente esame; il corpo dell'utero è modicamente ingrossato, durissimo.

Diagnosi: epitelioma dell'utero.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Epit. utero)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	+	+++	++	+	—	—

N. 8. — C. I., a. 58 (VII Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc.

Da circa 5 anni lievi dolori alla mammella sinistra e comparsa di piccola tumefazione dura con progressiva deformazione della mammella e retrazione della cute.

E. O. Condizioni generali buone. Impacco ghiandolare duro, fisso, bernoccoluto alla regione sottoascellare sinistra. Rigidità del tratto medio inf. della colonna dorsale. Mammella sinistra: tumefazione dura, ineguale nella metà superiore. La cute sovrastante è grinzosa e fissa alla tumefazione suddetta, che è spostabile nei piani profondi e indolente. Dolente lo sciatico di destra alla compressione.

Diagnosi: carcinoma mammella sinistra.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Carcin. mamm.)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	(+)	+ (+)	(+)	*	—	*

N. 9. — C. I. (I Pad. Donne).

Da circa tre mesi aumento di volume della mammella D e comparsa di grossa tumefazione, qualche lieve puntura; non febbre.

E. O. Condizioni generali abbastanza buone.

Mammella destra notevolmente aumentata di volume.

Colorito della cute rosso-cupo, più intenso intorno all'areola.

Capezzolo retratto; cute d'aspetto a buccia d'arancio, edematosa: si palpa grossa tumefazione che occupa quasi tutta la massa ghiandolare a limiti indistinti, consistenza dura, superficie granulosa, lievemente dolente alla pressione.

Diagnosi: carcinoma mammella destra.

Operazione: asportazione della mammella.

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Carcin. mamm.)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	+	++	+	*	*	(+)

N. 10. — C. P., a. 66 (II Pad. Donne).

Anamnesi negativa per lues e tbc. Da circa un mese presenza di tumefazione dura, indolente all'ascella destra e successivamente identica tumefazione alla mammella dello stesso lato, che andò sempre più accentuandosi. Parestesie e crisi dolorose.

E. O. Condizioni generali buone. Mammella destra: 1 dito al disopra del capezzolo si palpa una tumefazione della grandezza e forma di una grossa mandorla, dura, a superficie irregolare, indolente, spostabile sui piani sopra e sottostanti. La cute che la ricopre è sollevabile in pliche.

Alla regione ascellare tumefazione della grandezza e forma di un uovo di piccione, dura a superficie liscia, indolente.

Diagnosi: carcinoma mammella destra.

Operazione: Asportazione della mammella (nodo sieroso della grandezza di una castagna).

Enzimoreazione:

Contenuto provette	Antigene (Carcin. mamm.)	Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antigene
Risultato	—	+	+ (+)	+	(+)	—	(+)

Riassumeremo in una tabella i risultati degli esami praticati in sieri di soggetti affetti da forme sicuramente non neoplastiche.

TABELLA B.

N. d'ord	Diagnosi	Antigene	ENZIMOREAZIONE Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antig.
I	Doppio vizio della mitrale.	Carcinoma gastrico.	*	++	—	—	—	—
II	Doppio vizio della mitrale.	Carcinoma gastrico.	++	++	(+)	*	—	—
III	Bronchite acuta asmatiforme.	Carcinoma gastrico.	+	++	—	—	—	—
IV	Polmonite acuta in conval.	Epitelioma utero.	(+)	++	+	(+)	—	—
V	Malaria in convalescenza.	Epitelioma utero.	(+)	+++	++	+	—	—
VI	Cirrosi ascitogena.	Epitelioma utero.	++	+++	+	—	—	—
VII	Polmonite acuta in conval.	Epitelioma utero.	+	++	+	*	—	(+)
VIII	Polmonite acuta in conval.	Carcinoma mamm.	++	+++	++	+	(+)	*
IX	Polmonite acuta in conval.	Carcinoma mamm.	+	++	+	+	—	(+)
X	Bronchite acuta in conval.	Carcinoma mamm.	++	+++	++	+	+	(+)

Altri sei sieri furono da noi cimentati contemporaneamente con due antigeni diversi; nella seguente tabella sono riportati i risultati ottenuti.

TABELLA C

N. d'ord.	Diagnosi	Antigene	ENZIMOREAZIONE Siero solo	Siero 1/20 Antigene	Siero 1/40 Antigene	Siero 1/80 Antigene	Siero 1/160 Antigene	Siero 1/320 Antig.
I	Epitelioma utero senza trattam.	Epitelioma utero.	*	*	—	—	—	—
		Carcinoma mamm.	(+)	++++	++ (+)	+ (+)	(+)	—
II	Epitelioma utero; tratt. radium e rœntgenterapico.	Epitelioma utero.	(+)	++	+	(+)	—	—
		Carcinoma mamm.	(+)	+++	++	+	*	—
III	Epitelioma utero; tratt. radium terapeut.	Epitelioma utero.	*	++	+	(+)	—	—
		Carcinoma mamm.	*	+++ (+)	++	+	*	—
IV	Carcinoma mammella; trattam. radiumterap.	Epitelioma utero.	(+)	+ (+)	(+)	—	—	—
		Carcinoma mamm.	(+)	+++ (+)	++ (+)	+	*	—
V	Artrite	Epitelioma utero.	*	++	+	(+)	—	—
		Carcinoma mamm.	(+)	++ (+)	+ (+)	(+)	—	—
VI	Condilomi . . .	Epitelioma utero.	(+)	++ (+)	+ (+)	—	—	—
		Carcinoma mamm.	(+)	+++	++	+	*	—

I controlli antigeni sono stati sempre negativi.

Se diamo uno sguardo ai risultati osservati nelle nostre ricerche potremo rilevare che nel 1° gruppo di prove (v. tabella A) l'enzimoreazione con disintegrati di carcinoma (utero, stomaco, mammella) praticata in 12 sieri di individui affetti da neoplasmi o da altre forme morbose o di individui perfettamente sani ha dato in 11 casi risultato positivo. Un solo esito negativo si ebbe e questo in siero di soggetto con carcinoma della mammella saggiato verso il disintegrato di carcinoma mammario (N. VIII).

In questi 12 casi non si era adoperato il metodo delle diluizioni frazionate e quindi i risultati potrebbero essere ritenuti poco probativi. In tutti gli esami che seguirono abbiamo però sempre adoperato diluizioni crescenti da 1/20 ad 1/320 di cc.

Dei 10 sieri di individui affetti da neoplasie, 9 dettero esito positivo, 1 (N. II) si può considerare come negativo dal momento che l'intensità di colore osservata nel mestruo siero-antigene era uguale a quella del controllo siero.

Da ciò si deduce che la percentuale di positività è del 90 %.

Dei 10 sieri di soggetti non affetti di forme neoplastiche abbiamo osservato che l'E. R. riuscì positiva con disintegrati di carcinomi di organi diversi in 9 casi e solo in 1 (N. II) riuscì negativa. Anche qui dunque una percentuale di positività del 90 %.

Nel 3° gruppo di esperienze (v. tabella C) il siero di portatori di tumore dell'utero cimentato con disintegrato di carcinoma uterino, ha dato solo due positività su tre reazioni, mentre ha reagito sempre positivamente e più vivacemente rispetto al disintegrato di carcinoma mammario.

Il siero proveniente da soggetto con carcinoma mammario ha reagito positivamente sia con l'uno che con l'altro disintegrato, pur rimanendo prevalente la positività data dall'antigene mammario. Due casi di affezioni non neoplastiche hanno dato risultati positivi sia con antigene mammario che con quello uterino. Se il numero dei casi ci consentisse di stabilire una percentuale, dovremmo concludere che il siero di soggetti normali ha data una positività del 100 % mentre quello dei cancerosi una percentuale del 75 %.

Conclusioni.

Queste ricerche, condotte con rigore di tecnica e con la garanzia di adeguati controlli, ci autorizzano a concludere che i vari disintegrati neoplastici hanno reagito positivamente sia con sieri omologhi che con quelli eterologhi appartenenti a portatori di tumori diversi o a soggetti assolutamente indenni da processi blastomatosi, e che la *enzimoreazione*, nelle nostre condizioni di esperienza, che sono poi quelle tracciate dagli autori che l'hanno ideata e proposta, non ha dimostrato il carattere precipuo della specificità e non può, almeno per conto nostro, ritenersi sostanzialmente utile alla diagnosi dei tumori maligni.

RIASSUNTO.

L'A. ha esperimentato l'enzimoreazione nella sierodiagnosi dei tumori maligni prendendo in esame complessivamente 38 sieri e adoperando per tutti la tecnica dell'enzimoreazione a freddo: in 26 sieri ha usato il metodo delle diluizioni frazionate.

Avendo osservato che i vari disintegrati, hanno reagito positivamente sia con sieri omologhi che con quelli eterologhi appartenenti a portatori di tumori diversi o a soggetti assolutamente indenni da processi blastomatosi, conclude che l'enzimoreazione non ha dimostrato il carattere precipuo della specificità e non può ritenersi sostanzialmente utile alla diagnosi dei tumori maligni.

BIBLIOGRAFIA.

Balbi E. *Sierodiagnosi dei tumori della cute.* Arch. di Biol., maggio-giugno 1927.

Capocaccia. *Indagini cliniche e sperimentali nella diagnosi biologica delle neoplasie.* Ibid., n. 6, 1929.

Carminati V. *Ricerche sull'enzimoreazione.* Tumori, n. 3, 1931.

Del Vivo. Giornale Italiano di Dermat. e Sifil., 1930.

Dessy. *Nuovo contributo all'enzimoreazione per i neoplasmi maligni.* Tesi Laurea Cagliari, 1929. (Riportato da Sivori-Menniti e Rebaudi, e da Capocaccia).

Figari F. *Diagnostic précoce du cancer et son traitement par des ultra-peptones.* Revue de Patholog. Comparée, janv. 1932.

Frola G. *L'enzimoreazione in un caso di cancrocirrosi del fegato.* Arch. di Biol., n. 2, 1928.

Gerundo M. *Studio sulla sierodiagnosi dei neoplasmi maligni.* Annali dell'Ist. Maragliano; Arch. di Biol., n. 1, 1931.

Menniti I. *La diagnosi delle neoplasie con l'enzimoreazione.* Ibid., nov.-dic. 1926.

Id. *Immunità Antineoplastica.* Nota I e Nota II. Ibid., n. 3, 1928.

Messina R. *Contributo clinico alle reazioni sierologiche per la diagnosi dei tumori maligni.* Riv. di Clinica Medica, n. 15, 1928.

Oliviero A. *L'enzimoreazione nella diagnosi dei tumori maligni.* Tesi di Laura 1928, Arch. di Biol., n. 5, 1928.

Patrone E. *Neoplasmi e fermenti.* Ibid., n. 3, 1928.

Sivori-Rebaudi e Menniti. *L'enzimoreazione.* L. Cappelli edit., Bologna, 1929.

Id. *Neoplasmi ed immunità.* Annali dell'Istituto Maragliano, Arch. di Biologia, luglio-agosto 1931.

II.

Istituto « Benito Mussolini ».

Clinica della Tubercolosi e Malattie dell'Apparato Respiratorio della R. Università di Roma.

Direttore: on. prof. Eugenio Morelli

I tumori primitivi del polmone.

(Contributo clinico)

per il dott. Angelo Vignolo-Palombella, interno.

Già Zagari, De Renzi, Cardarelli avevano nel secolo scorso descritto dei casi di tumori del polmone scuotendo il dogma della estrema rarità di questa entità patologica che emerge già dagli scritti di Seyfarth, di Van Svieten, di Morgagni e di Laennec, e che in passato ha trovato scarsa accoglienza nei trattati di patologia e di clinica perchè poco diagnosticata.

Al giorno d'oggi sono aumentate le osservazioni cliniche in merito al progresso dei mezzi diagnostici se pure non si vuole ammettere un reale aumento delle neoplasie in genere e di quelle del polmone in specie.

Meno frequente nelle razze di colore che nella razza bianca e nelle femmine piuttosto che nei maschi, il carcinoma del polmone predilige in generale la seconda metà della vita: più di rado ne sono colpiti i giovani.

Non è ancora possibile la dimostrazione di un'unica causa specifica determinante dei processi neoplastici del polmone: tra i fattori concomitanti è stato ripreso in studio il fattore *terreno*, tenendo particolarmente conto di un complesso di modificazioni quantitative e qualitative del metabolismo cellulare; non sembra che una tara ereditaria neoplastica abbia una importanza eccessiva; altrettanto pare possa dirsi delle forme acute polmonari pregresse, ed è molto probabile che non si possa parlare nè di correlazione nè di antagonismo tra tubercolosi e cancro se pure appaia in qualche caso un certo rapporto che però è puramente incidentale; ben poco può dirsi del nesso fra carcinoma polmonare e lue sia per la rarità con la quale si constata la concomitanza di lesioni luetiche polmonari che di notizie anamnestiche di una pregressa infezione luetica.

Le statistiche negano ogni importanza ai gas di guerra, alla polvere delle strade incatramate, all'azione irritante del tabacco; anche l'esposizione prolungata ad emanazioni radioattive non pare abbia alcuna importanza.

Alcuni autori propendono per una più frequente localizzazione al polmone di destra in rapporto a condizioni anatomiche di questo polmone; non mancano degli autori i quali hanno invece osservato una netta prevalenza a sinistra, ed altri ancora una frequenza uguale tanto per un lato che per l'altro come pure è stata osservata una contemporanea insorgenza bilaterale: non di rado viene invaso il mediastino o appare esclusivamente colpita la pleura.

I sarcomi sono piuttosto rari, più frequenti ad osservarsi sono gli epiteliomi; si può distinguere una forma *circoscritta* nettamente localizzata in un nodo, che si origina a spese di un bronco che non è sempre un grosso bronco, a carattere istologico nettamente malpighiano o qualche volta spinocellulare; una forma *lobare o pseudolobare*, limitata dalla scissura interlobare, massiva e diffusa, di origine bronchiale o bronchiolare e forse anche alveolare a carattere malpighiano e più spesso paramalpighiano; *una forma massiva* che occupa gran parte del polmone e di cui non è possibile precisare l'origine per quanto sembri originarsi da un grosso bronco e la cui caratteristica istologica è sopratutto il polimorfismo; *una forma pleurica* rappresentata da tumori superficiali, polimorfi, spesso a struttura epiteliale ghiandolare; una forma *mediastino-polmonare* frequentemente sotto l'aspetto di tumore a piccole cellule e che parrebbe di origine bronchiale; e finalmente *una forma nodulare*, che può assumere vari aspetti per la molteplicità dei noduli, e dipendente da metastasi di un tumore principale (Verga).

L'accrescimento in certi tumori è uniforme su tutta la superficie e progressivo, sì che appare evidente il passaggio dal tessuto sano al tessuto neoplastico attraverso modificazioni di colorito e di consistenza, altre volte invece si osservano numerose propaggini che si insinuano di solito lungo le diramazioni bronchiali, mentre talvolta si formano dei noduli più o meno grossi e più o meno distanti dalla massa principale i quali successivamente, per un progressivo reciproco accrescimento, si fondono in un tutto unico.

In molti casi cinge e precede la zona di invasione una manifesta rea-

zione infiammatoria legata verosimilmente alla presenza del neoplasma: non si sa ancora però se essa sia piuttosto l'espressione di un fenomeno di reazione che di difesa.

Il tumore può determinare l'occlusione dei bronchi sia per processi infiltrativi che distruttivi o anche semplicemente per depositi di detriti che da esso si originano: così pure si osservano delle zone di atelectasia sia per compressione diretta da parte della massa neoplastica o da parte di versamenti pleurici indifferentemente dovuti a processi infiammatori o a trasudazione.

Altro fenomeno determinato dal tumore è lo spostamento dei visceri mediastinici e la compressione della trachea e dell'esofago o magari l'inglobamento totale di tutti questi organi in una unica massa che va ad occupare tutto il mediastino.

Le più svariate regioni possono esser sede di metastasi originate da tumori del polmone e la frequenza di localizzazioni renali osservate dal Marchiafava depone in favore della disseminazione per via ematica secondo la quale può giustificarsi la bilateralità delle lesioni. Accanto alla via ematica sta quella linfatica per la quale si formano le metastasi alle ghiandole dell'ilo, alle tracheo-bronchiali, alle peritracheali, ai gangli mediastinici anteriori e posteriori: ed è probabile che ad integrare il diverso aspetto delle metastasi contribuiscano particolari condizioni preesistenti forse nelle vie linfatiche o nelle ghiandole; ed è appunto per via linfatica che si determinano quelle metastasi alla regione clavicolare, all'ascellare ed all'inguinale e che grande valore assumono dal punto di vista diagnostico per la facile possibilità di rilievi bioptici. Un altro meccanismo di diffusione è per contatto con organi vicini.

L'inizio clinico del cancro del polmone è quasi generalmente lento, insidioso, progressivo, sotto forma di una broncopatia che va gradualmente aggravandosi, preoccupando molto l'ammalato per l'accentuarsi dei disturbi funzionali; altre volte l'inizio è brusco specie quando si tratta di cancro ad evoluzione rapida con contemporanea affezione acuta polmonare; in qualche caso l'inizio è addirittura brutale sotto forma di emoftoe o di una crisi anginoide e di soffocazione ed in qualche altro ancora si è attratti da segni più clamorosi dovuti a diffusioni metastatiche. La sintomatologia clinica è varia sia per l'insorgenza che per l'intensità e per la durata di alcuni sintomi tra i quali maggiore importanza spetta al dolore il quale insorge improvvisamente a tipo acuto, violento, parossistico, accompagnandosi ad una sintomatologia generale spesso assai grave con i caratteri di un attacco di angina di petto o di un infarto polmonare probabilmente in rapporto ad uno stato congestizio infiammatorio o circolatorio dovuto a stasi, edemi, atelectasia, neuralgie. Altre volte il dolore, violento, acuto, di media durata. non è affatto accompagnato da un risentimento generale e si ha invece una modica reazione febbrile: è molto probabile che tale dolore sia in rapporto con un processo di pleurite neoplastica o con distensioni molto brusche ed improvvise della pleura stessa in rapporto a complicanze polmonari o a rapidi aumenti di volume del neoplasma od a compressione di nervi intercostali.

Altre volte il dolore ha un inizio più lento e si irradia con intensità varia e con lievi remissioni: acuto, persistente, ribelle a qualsiasi sedativo, sa-

rebbe secondo Verga e Botteri l'estrinsecazione di una progressiva infiltrazione dei nervi da parte della neoplasia (neurite neoplastica): le regioni più comunemente colpite sono le intercostali, le cervico-brachiali, la frenica e la vagale.

La dispnea è un sintomo precoce: caratteristica per la sua intensità sproporzionata al reperto obbiettivo, è dovuta probabilmente a compressione o a disfunzioni tossiche o riflesse dei nervi, o è legata a fatti meccanici sia per diffusioni del processo che per stasi di circolo o per complicanze broncopneumoniche e può in qualche caso assumere il carattere di veri e propri attacchi pseudoanginosi con dispnea intensissima, dolore violento, tachicardia, oppressione, legati con ogni probabilità ad una atelettasia lobare acuta massiva (Verga e Botteri). Fra i sintomi più costanti è la tosse la quale però non ha un valore diagnostico importante, essa compare precocemente, spesso è proprio il primo sintomo che accompagna il tumore nella sua evoluzione: all'inizio è generalmente secca, frequente, stizzosa nelle localizzazioni pleuriche, spasmodica abbaiante quando dipenda da adenopatia del mediastino di origine metastatica; talvolta si confonde con la tosse da catarro bronchiale: è probabile che essa dipenda quasi esclusivamente da diffusioni del processo neoplastico alla pleura o alle ghiandole regionali o a complicanze bronchiali o polmonari determinate e favorite dal tumore stesso: successivamente la tosse si accompagna ad espettorato da prima scarso, generalmente bianco, schiumoso, qualche volta abbondante e in cui possono mettersi in evidenza, se pure di rado, delle cellule neoplastiche.

Con una certa frequenza nella evoluzione del cancro, più raramente del sarcoma, si osserva l'apparire di *emottisi* che non hanno però particolari caratteristiche tali da differenziarle da altre dovute a diverse cause; esse possono osservarsi precocemente o in un periodo avanzato, uniche o ripetute, possono consistere in una semplice striatura nell'escreato o in emissioni a bocca piena ed assumere l'aspetto a gelatina di lampone dei vecchi Autori, reperto però non caratteristico.

Più spesso si ha *apiressia* che contrasta specie nel periodo delle prime manifestazioni con la presenza di sintomi obiettivi pleurici e polmonari, mentre nei periodi terminali, e in modo speciale nei tumori cavitari, si può avere febbre elevata e del tutto simile alla febbre etica. L'astenia è un sintomo troppo generico e di scarso valore, il dimagramento è un segno tardivo e può spesso mancare nei tumori del polmone: anche la *cachessia* manca spesso per molto tempo (in diversi casi furono osservati anzi dei tumori molto voluminosi, senza che si manifestassero delle turbe importanti) e non solo l'ammalato non dimagra, ma conserva perfettamente integro l'appetito.

Altro sintomo a genesi non ancora nota e relativamente frequente ad osservarsi è la deformazione ippocratica delle dita.

I dati fisici variano a seconda del tipo clinico: nei cancri massivi essi sono generalmente molto frusti, mentre appaiono di solito più netti e manifesti in quei casi che si sviluppano rapidamente e che pure non sempre presentano sintomi cavitari.

L'*ispezione* può far rilevare ora una retrazione, ora una espansione dell'emitorace colpito, e Bosco ha richiamato l'attenzione sulla cosidetta contorsione omolaterale con reclinazione del capo verso il lato colpito: l'emi-

torace è retratto e la colonna vertebrale ricurva verso il lato leso, su cui si osserverebbe un spostamento in basso del capezzolo mammario e spesso una retrazione dell'emiaddome corrispondente.

Con la *palpazione* si possono apprezzare delle linfo-ghiandole ingrossate nelle regioni ascellari e sopraclavicolari e qui più specialmente sotto i colpi di tosse: il fremito vocale tattile è circoscritto, variamente trasmesso, fino alla completa abolizione in corrispondenza della zona o delle zone sulle quali la percussione risveglia una netta ottusità a carattere generalmente ligneo, a limiti quasi netti, e che in qualche caso si alterna con zone di sonorità normale. L'ascoltazione può dare da una semplice diminuzione del murmure vescicolare, talvolta a tipo bronchiale, fino al silenzio respiratorio, quasi mai si apprezzano dei rantoli, altrimenti legati a processi infiammatori bronchiali intercorrenti banali o in rapporto a cavità prodotte dallo stesso neoplasma ulcerato. Non è raro il reperto di versamenti pleurici i quali, una volta evacuati, possono rapidamente riformarsi: il liquido in alcuni casi è del tutto simile all'essudato normale di una comune pleurite sierosa, altre volte è l'espressione di un trasudato dovuto a compressione da parte del neoplasma: e mentre in molti casi presenta dei caratteri che stanno per così dire a cavallo fra l'essudato ed il trasudato, in qualche caso è decisamente emorragico.

Questa sintomatologia, che non ha un carattere di specificità, fa sì che numerose altre forme morbose dell'apparato respiratorio si prestino per una discussione diagnostica differenziale: fra esse sono quelle forme di tubercolosi localizzata iniziale la cui immediata insorgenza è identica, ma ben diversa ne è l'ulteriore evoluzione.

La sifilide gommosa ha di fatto sia per il reperto subiettivo che obbiettivo molti punti di contatto con le forme neoplastiche, ma l'anamnesi e le comuni ricerche sierologiche ci porteranno alla giusta diagnosi; e se per caso la reazione di Wassermann e le altre consimili dovessero dare risultato negativo questo non ci impedirà di mantenere la diagnosi di sifilide e intervenire energicamente con una terapia adatta: nè possiamo dimenticare la linfogranulomatosi localizzata che sopratutto le ricerche bioptiche ed ematologiche ci consentiranno di escludere; ed ogni indugio sarà rotto allorquando le ricerche, che non dirò specifiche, ma che pure hanno un certo valore discriminante ci avranno allontanato dalla eventuale possibilità di ammettere una micosi polmonare o la presenza di cisti parassitarie: fin qui quanto può essere invocato nella discussione diagnostica differenziale di forme neoplastiche nodulari compatte, mentre nelle forme localizzate nodulari a tipo cavitario dovremo considerare la possibilità di una forma ulcerativa localizzata, o di gomme sifilitiche cavitarie, o di un ascesso o di una gangrena polmonare, o di una raccolta interlobare bronchiolizzata, o di cisti di echinococco suppurate o magari anche di una micosi allo stato cavitario.

Nelle forme localizzate a tipo infiltrativo la diagnosi differenziale si fa con la tubercolosi ilare, con la sifilide bronchiale, con le bronchiopatie in genere, con le cardiopatie; restano ancora a considerarsi le forme diffuse per le quali potranno essere messe in campo varie probabilità che dalla polmonite franca, alla broncopolmonite, alla polmonite tubercolare, alla sifilide polmonare, vanno fino alle pleuriti interlobari, e nè potremo d'altra parte dimenti-

care la sclerosi polmonare diffusa (tubercolosi polmonare fibrosa) e la sclerosi pleurogena. Nelle forme nettamente pleuriche devesi discutere la pachipleurite, la pleurite con versamento.

Accanto all'esame semeiotico e clinico ha un particolare valore l'esame radiologico: non bisogna però credere che l'indagine radiologica dia sempre la possibilità di un'assoluta sicurezza di giudizio diagnostico in quanto che l'immagine che essa offre può spesso simulare le più svariate affezioni quali cisti, ascessi, interlobiti, polmoniti e sopratutto delle sclerosi.

Tra i metodi di ricerca radiologica vanno presi in considerazione quelli praticati dopo introduzioni di sostanze di contrasto per cui possono essere messe in evidenza precocemente fini alterazioni della trama bronchiale; in ogni modo però la dimostrazione della stenosi e dello strozzamento di un bronco non equivale alla certezza che si tratti di un carcinoma. Così pure con l'esame radiologico praticato in seguito ad un pneumotorace od a pneumotoracentesi in caso di versamento si può ottenere la dimostrazione differenziale tra neoplasma specialmente bronchiale e le altre affezioni polmonari.

Sia l'esame macroscopico che microscopico dell'espettorato hanno scarso valore diagnostico: maggior valore ha la puntura esplorativa, occorre però al riguardo tener conto di evenienze diverse: la più fortunata è quella di poter penetrare in una zona di disfacimento del polmone di guisa che venga aspirato nella siringa del materiale utile dal punto di vista istologico; se per caso l'ago penetra invece nel liquido da versamento il reperto non ha proprio per noi nessun valore: in qualche caso poi la puntura esplorativa riesce assolutamente negativa per l'impossibilità di aspirare del materiale da esame.

L'esame ematologico rivela in molti casi una eosinofilia a carattere piuttosto incostante e talvolta del tutto transitorio che può raggiungere il 12 % ed in qualche caso supera il 30 %, ma questo reperto, comune a numerose altre forme morbose e quel che è peggio ad affezioni che per l'appunto si localizzano nel polmone, e non solo, ma hanno una notevole somiglianza semeiotica e radiologica con i tumori di questo organo, ha indubbiamente un valore assai relativo.

Anche le ricerche sierologiche hanno un valore pressochè nullo.

La toracoscopia esplorativa trova la sua indicazione solo quando il cancro è molto piccolo e la broncoscopia non è capace di raggiungerlo.

La durata di queste forme neoplastiche è piuttosto varia: di solito da due a sette, a tredici, a diciotto mesi a seconda che si tratti di forme circoscritte o di forme diffuse: la prognosi, sempre grave, è in rapporto diretto con la maggiore o minore possibilità di una diagnosi precoce e di un conseguente precoce intervento terapeutico radicale che va dalla lobectomia fino alla pneumectomia.

*
* *

Questa mia breve memoria vuole portare un modesto contributo alla conoscenza dei tumori primitivi del polmone, di cui quattro casi sono stati studiati nello scorso anno nel nostro Istituto e dei quali riporterò succintamente notizie cliniche e reperto anatomoistologico, riassumendo in un ultimo capitolo brevi considerazioni su ogni singolo caso.

Caso I. — T. Michele, 53 anni, celibe; impiegato, da Pietrogrado. Ricoverato in questo Istituto il 23 marzo 1931. Padre morto a 70 anni per malattia imprecisabile; madre ha 82 anni e sta bene. Un fratello è morto a 63 anni pare per tbc. polmonare. Un altro fratello è morto a 42 anni probabilmente per sincope cardiaca; null'altro nel gentilizio. Nella prima infanzia era stato affetto da rachitismo con caratteristica tibia a sciabola, in seguito ad opportune cure è guarito perfettamente; poi è sempre stato bene fino all'età di 20 anni, epoca in cui contrasse blenorragia e ulcere veneree: nonostante le cure fatte è residuata uretrite cronica di cui soffre tuttora. Fino al 1918 ha vissuto in climi molto freddi (Russia); ha bevuto molto, specialmente liquori; buon mangiatore, modico fumatore, ha praticato molto sport. Nel marzo del 1930 ha cominciato ad avvertire senso di astenia, malessere generale transitorio indefinibile ed un leggero stato di malinconia; sovente sotto piccoli sforzi insorgeva dispnea: di frequente era tormentato da tosse e da catarro; ritiene di aver avuto anche qualche rialzo termico ma nulla di preciso sa dirci al riguardo perchè non ha mai fatto uso di termometro; a tali disturbi si è accompagnato un senso di peso al petto e all'epigastrio; questa sensazione si è andata mano mano intensificando fino al novembre del 1930; in tale epoca ha avuto lieve emottisi, emettendo contemporaneamente alcuni coaguli di sangue rosso-scuro. Dopo una quindicina di giorni di riposo assoluto a letto, sentendosi migliorato, ha ripreso le proprie abitudini di vita: in ogni modo però perdurava sempre un certo senso di debolezza a cui si aggiungeva spesso cefalea a tipo frontale e qualche volta vomito che non sempre era preceduto da nausea: negli ultimi tempi ha avuto spesso vertigini e perdita della coscienza; l'appetito era scomparso, il peso notevolmente diminuito, la memoria si era fatta assai labile: contemporaneamente l'infermo cominciò ad avvertire un senso di pressione all'occhio sinistro così come se il globo oculare fosse spinto dall'interno verso l'esterno: anche la capacità visiva e quella uditiva andavano progressivamente riducendosi: era insorta afonia e all'esame oggettivo del laringe si notava iperemia e succulenza specie a carico dell'ugola e immobilità della corda vocale di sinistra. Torace cilindrico; angolo del Louis normale; fosse sopra- e sottoclavicolari evidenti; scapole aderenti; angolo epigastrico acuto. La palpazione sul torace non risveglia dolore. Fremito lievemente aumentato a sinistra posteriormente, normale sul restante ambito. Suono chiaro polmonare con tendenza ipofonetica verso la base sull'emitorace destro sia anteriormente che posteriormente. A sinistra il suono appare smorzato sulle regioni sopra e sottoclavicolari e sulla sopra e sottospinosa, i margini sono quasi del tutto immobili sia a destra che a sinistra: sull'emitorace di destra si apprezza il murmure vescicolare pressochè del tutto normale con espirazione modicamente prolungata; il respiro è invece fortemente diminuito su tutto l'ambito di sinistra. L'area di ottusità assoluta del cuore appare lievemente aumentata in toto: i toni cardiaci si apprezzano indistinti. Dal punto di vista del sistema nervoso si nota disartria, l'andatura è atassica, i riflessi sono torpidi e si ha accenno al Babinski a sinistra.

L'espettorato è scarso, muco-purulento, Koch negativo, non presenta alcunchè di caratteristico sia all'esame microscopico che macroscopico.

Nelle urine si trovano moltissimi leucociti, detriti di acido urico, epiteli di sfaldamento delle basse vie urinarie: rare cellule renali in via di degenerazione.

La R. W. è negativa sia nel sangue che nel liquor.

L'esame del fondo dell'occhio non fa rilevare nulla a destra; a sinistra invece i vasi venosi appaiono notevolmente turgidi, la pupilla è congesta e a margini fortemente sfumati, non si nota inginocchiamento dei vasi sul bordo papillare; pupille isocoriche; riflesso fotomotore torpido.

Esame del sangue: globuli rossi 4.400.000; emoglobina 85; valore globulare 0,96; globuli bianchi 14.500; polinucleati neutrofili 79; eosinofili 1,5; basofili 0,5; grandi linfociti 4; piccoli linfociti 8; monociti e forme di passaggio 7.

Durante la degenza ha presentato cefalea, vomito, obnubilamento del sensorio e della psiche, è comparso un evidente edema retinico peripapillare. Il 6 maggio l'istillazione endotracheale di *lipiodol* rivela la chiusura completa del bronco superiore di sinistra al suo punto di origine mentre il bronco inferiore si inietta regolarmente come pure si iniettano le ramificazioni bronchiali di destra. L'infermo è sempre stato apirettico.

Diagnosi clinica: Cancro primitivo delle vie bronchiali (lobo superiore sinistro con probabili metastasi cerebrali e cerebellari). Decede alle ore 22 del 9 maggio.

La necroscopia praticata 24 ore più tardi fa rilevare, una volta aperta la calotta cranica, la dura madre relativamente tesa, di aspetto madreperlaceo; le granulazioni del Pacchioni sporgenti; dal seno longitudinale superiore si estrae un lungo coagulo. Si incide la dura madre e si notano le circonvoluzioni appiattite con solchi poco evidenti; si asporta la dura madre e si nota che i due lobi frontali aderiscono sulla linea mediana. L'aderenza è tenace e di apparenza piuttosto antica. All'estrazione dell'encefalo si nota la esistenza di un tumoretto del volume di un mandarino situato nel lobo occipitale di sinistra subito al disopra del tentorio del cervelletto occupandone il cuneo e presentante intimi rapporti con la sostanza cerebrale. Al taglio il tumore presenta una grossa cisti mediana con una spessa capsula ed un contenuto puriforme: mentre alla periferia si ha l'aspetto di un tumore cistico di consistenza piuttosto dura a colorito grigio-giallastro; il tumore che si era scavata la sua nicchia nella sostanza bianca sottocorticale appare



Fig. 1.

rivestito da un sottile strato di corteccia. All'esame del cervelletto si nota un certo appiattimento dell'emisfero di sinistra con deviazione verso destra del verme; e nell'emisfero destro si trovano due piccole metastasi.

Cuore: Miocardio molto flaccido e di colorito bruno: si notano segni di arteriosclerosi abbastanza diffusa all'inizio dell'aorta ascendente e del pizzo aortico della mitrale che è ispessito ed ha il margine di chiusura tenacemente rigido e presenta tracce di antica vascolarizzazione. Si nota sclerosi dell'apice del grosso muscolo papillare. Ventricolo destro piuttosto ampio: muscolatura 3 mm. di spessore; atrio destro dilatato.

Polmoni: Si estraggono in toto ed insieme i due polmoni e si nota che il polmone destro è molto più voluminoso del sinistro: sopratutto del lobo superiore che a sinistra è atelectasico: nel suddetto lobo si nota l'esistenza di una massa tumorale grossa come un'arancia di consistenza dura, aderente al bronco apicale di sinistra che è fortemente stenotico. Al taglio il tumore appare di aspetto variegato, alternandosi le masse grigiogiallastre con zone centrali di colorito scuro per antracosi. Esaminando con attenzione

si nota una struttura a spugna del tumore che fa pensare all'esistenza di un tumore ghiandolare, cistico, con punto di partenza dall'epitelio bronchiale. Non si notano metastasi periferiche, nè interessamento della pleura. Anche il lobo inferiore è in parte colpito e sempre nei rapporti con le diramazioni bronchiali centrali. Le ghiandole dell'ilo sono notevolmente infiltrate, di aspetto lardaceo, con zone centrali di antracosi e sono in intimo rapporto con l'aorta toracica che non è interessata nella sua struttura: essi occupano tutto lo spazio retroaortico con interessamento del ricorrente a sinistra. A destra si nota la esistenza di una pleurite fibrinosa recente con membrane facilmente asportabili, mentre il parenchima polmonare presenta zone centrali di epatizzazione broncopneumonica ed ipostatica ed edema acuto di alto grado. Anche tutta la trama interstiziale dei polmoni è più evidente. I margini invece sono in preda ad enfisema di alto grado. Non si notano metastasi nella milza: rene unico a ferro di cavallo, con due pelvi ristrette; si notano nella parte destra del rene due piccole metastasi del tumore cuneiformi subcapsulari di colorito bianco; al taglio la superficie renale ha aspetto normale: corticale alta mm. 9.

Fegato: apparentemente integro; la colecisti contiene una quarantina di calcoli di aspetto comune piuttosto piccoli, di colesterina e sali di calcio.

Intensa e diffusa arteriosclerosi dell'aorta addominale con presenza di ulcere ateromatose e di scaglie calcaree. Si nota pure atrofia avanzata del testicolo destro.

Diagnosi anatomica: Cancro bronchiale del bronco apicale sinistro; metastasi nelle ghiandole mediastiniche, al rene, al lobo occipitale sinistro, e due piccole metastasi nell'emisfero cerebellare di destra. Due piccole metastasi nella corteccia renale di destra, calcolosi della cistifellea; arteriosclerosi aortica; sclerosi del testicolo di destra. Broncopolmonite ipostatica terminale nel polmone di destra con pleurite fibrinosa recente.

Causa mortis: broncopolmonite secondaria a tumore polmonare.

Reperto istologico: Nelle parti centrali del tumore non è più riconoscibile la struttura alveolare, mentre si ha il quadro di masse epiteliali addensate e attraversate da fasci di tessuto stromatico che si diramano e si incrociano in ogni senso. Sia le masse epiteliali che lo stroma appaiono in preda ad un esteso processo di necrosi tanto che a malapena si distingue il contorno delle singole cellule mentre il nucleo non assume i colori basici di anilina e residuano soltanto numerosi granuli o detriti nucleari sparsi nel parenchima: in alcuni punti appaiono conservate le cellule limitanti le singole masse che si presentano addossate al connettivo dello stroma, anche queste però manifestano evidenti segni regressivi sia a carico del protoplasma che del nucleo. Andando verso la periferia del preparato cominciano a comparire invece zone più rispettate dal processo necrotico e quindi più facilmente diagnosticabili: in essa si presentano elementi rotondeggianti o poligonali a grosso nucleo provvisto di due o più nucleoli con protoplasma relativamente scarso e vacuolizzato. Non molto frequenti le atipie cellulari nè le figure di mitosi. Qua e là si constata anche una infiltrazione leucocitaria (leucociti neutrofili) tra le cellule neoplastiche. Anche lo stroma, che è discretamente ricco di vasi, mostra una infiltrazione parvicellulare sopratutto alla periferia delle massule neoplastiche. Ai limiti del tessuto polmonare compare una struttura alveolare relativamente tipica: questi alveoli sono per la maggior parte ripieni di elementi neoplastici e di una certa quantità di muco. Le cellule endoteliali di rivestimento sono andate completamente distrutte. Nel tessuto connettivo interstiziale è conservata una scarsa quantità di pigmento antracotico. In altri preparati presi alla periferia della massa neoplastica lobare si trovano dei nidi cellulari con alto grado di atipia accanto ad elementi giganteschi: si notano cellule di varia grandezza fino a quella di una comune cellula alveolare: i nuclei per lo più scarsi di cromatina hanno due o più nucleoli talora disposti simmetricamente ai due poli del nucleo stesso: la forma è pure molto variata alternandosi quella poligonale con quella rotondeggiante o fusata: in nessun punto si ha tuttavia neoformazione di epitelio cilindrico nè di tubuli ghiandolari. I bronchi sono completamente distrutti. Le fibre elastiche sono in gran parte distrutte nel centro del focolaio, mentre alla periferia si nota invece una certa iperplasia delle fibre elastiche interstiziali. Molti vasi alla periferia sono trombizzati. In un secondo preparato preso dal focolaio di polmonite fibrinosa si constata oltre l'esistenza di un diffuso processo pneumonico con essudato fibrinoleucocitario quella di piccole metastasi neoplastiche situate nelle guaine linfatiche perivasali e peribronchiali. Il tumore conserva qui lo stesso tipo di elementi poligonali stipati senza formazioni tubulari nè mucose. Le pareti dei vasi in certi punti appaiono quasi del tutto erose. Nelle metastasi cerebrali si conserva lo stesso tipo: anche qui estesi pro-

cessi necrotici nella parte centrale delle masse neoplastiche mentre alla periferia è riconoscibile la struttura carcinomatosa a grossi nidi di elementi poligonali con scarso tessuto stromatico circostante. La metastasi è delimitata abbastanza nettamente da tessuto connettivo e gliale.

All'esame del cervelletto si constata una grande ricchezza di corpi amilacei che abbondano nella sostanza bianca subcorticale e si agglomerano a manicotto nelle guaine perivasali. La metastasi è scavata in piena sostanza bianca ed ha suscitato una scarsa reazione circostante: l'aspetto istologico è quello già descritto.

Diagnosi istologica. Carcinoma a cellule poligonali che tende ad assumere una struttura alveolare.

Caso II. — G. Maria, 56 anni, donna di casa, coniugata, da Ancona.

Ricovera in Istituto il 10 febbraio 1931. Genitori morti in tarda età pare per polmonite, tre fratelli e tre sorelle morti anch'essi per probabili affezioni acute dell'apparato respiratorio, null'altro nel gentilizio. Mestruazioni a 14 anni, menopausa a 42; a 20 anni sofferse morbillo, a 27 tifo. Solo talvolta durante la stagione invernale ha sofferto di lievi attacchi bronchiali dai quali residuava generalmente ancora per qualche giorno un po' di catarro. A 27 anni ha sposato un uomo sano tuttora vivente. Ha avuto sette gravidanze: con esito a termine le prime cinque, le altre due invece con esito in aborto di quattro mesi. Uno solo dei figliuoli vive ed è ancora in buona salute; gli altri sono morti pare a causa dei comuni esantemi dell'infanzia. Durante le feste natalizie del 1928 fu colta da brivido di freddo intenso e prolungato e febbre a 40 gradi; non accusò mai dolore puntorio; la tosse era scarsa, l'espettorato biancastro schiumoso: fu fatta diagnosi di polmonite sinistra. La temperatura si mantenne elevata per una diecina di giorni poi si fece remittente al mattino con elevazioni vespertine fino a 39° e 40°; dopo circa un mese essendo scomparsa la febbre e la tosse e non avendo più espettorato la paziente potè lasciare il letto e riacquistare rapidamente il peso perduto. Stette quindi bene fino al 1° gennaio del 1931 allorchè fu colta da scarsa tosse con scarso espettorato biancastro, schiumoso e due giorni dopo ebbe brivido intenso e prolungato e febbre a 39 gradi, contemporaneamente insorse senso di peso e di dolore diffuso alla spalla sinistra che non si acutizzava sotto i colpi la tosse e non ha mai assunto il carattere radicolare. Il giorno successivo: espettorato più abbondante senza alcun speciale carattere; apirettica al mattino, aveva febbre intorno a 38°: 39°,5 la sera. Contemporaneamente anoressia, astenia generale, notevole e progressiva diminuzione di peso.

Obiettivamente: stato generale scaduto, colorito terreo, sottocutaneo assai scarso, muscolatura ipotrofica e ipotonica, micropoliadenopatia latero-cervicale e ascellare. Cavo orale diffusamente arrossato, specie nel retrobocca.

Torace cilindrico, appiattito, con appiattimento delle fosse sopra- e sotto-clavicolare di sinistra. Tipo respiratorio costo-addominale asimmetrico.

Dolorabilità spontanea alla spalla sinistra: con la palpazione si esacerba il dolore nella sopraclaveare e nella regione alta dell'ascella. Il fremito vocale tattile è normale a destra, è invece diminuito a sinistra nella porzione superiore dell'emitorace sia anteriormente che posteriormente. Una diffusa ipersonorità si apprezza su tutto l'ambito di destra.

A sinistra invece si ha una ottusità nella fossa sopraclavicolare; ipofonesi marcata nella sottoclavicolare; suono chiaro polmonare alla base; suono ottuso nella sopraspinosa; meno intenso nella sottospinosa; iperfonesi verso la base.

Apice sinistro ristretto e retratto rispetto al destro.

Margini polmonari: discretamente mobile il destro, non lo è quasi affatto il sinistro.

A destra respiro vescicolare aspro con allungamento di ambo le fasi respiratorie senza fatti umidi.

A sinistra respiro bronchiale nelle sezioni superiori e, sotto colpi di tosse, rantoli a medie e piccole bolle.

Radioscopicamente si rileva una opacità uniforme intensa diffusa nel campo polmonare superiore di sinistra che si estende in basso fino a due dita sotto la clavicola con limiti appena sfumati verso il campo trasparente. Nulla sul restante ambito.

Cuore e mediastino normali. Toni cardiaci lievemente impuri con una modica accentuazione del secondo tono sulla polmonare.

Fegato e milza nei limiti normali.

Nulla nelle urine e nelle feci.

Reazione di Wassermann negativa. Negativa è pure la ricerca per i parassiti malarici.

Esame del sangue: globuli rossi 4.500.000. Emoglobina 87 %. Valore globulare 0,94. Globuli bianchi 7.500.

Formula leucocitaria: linfociti 29 %; polinucleati neutrofili 69 %, eosinofili 1 %, basofili 0, monociti 1 %. Bilirubina nel sangue: assente.

Pressione massima 165; minima 95.

Puntura esplorativa praticata a sinistra non fa rilevare alcunchè di patologico.

L'indagine radiologica conferma il reperto semeiologico di una ptosi gastrica.

Durante il soggiorno la paziente ha presentato temperature subfebbrili più marcate nei primi due mesi dopo l'ingresso. L'esame obiettivo era limitato al reperto di una notevole ipofonesi con respiro a carattere soffiante sul lobo superiore di sinistra senza concomitanti fatti umidi. L'esame microscopico dell'espettorato ed una biopsia non hanno

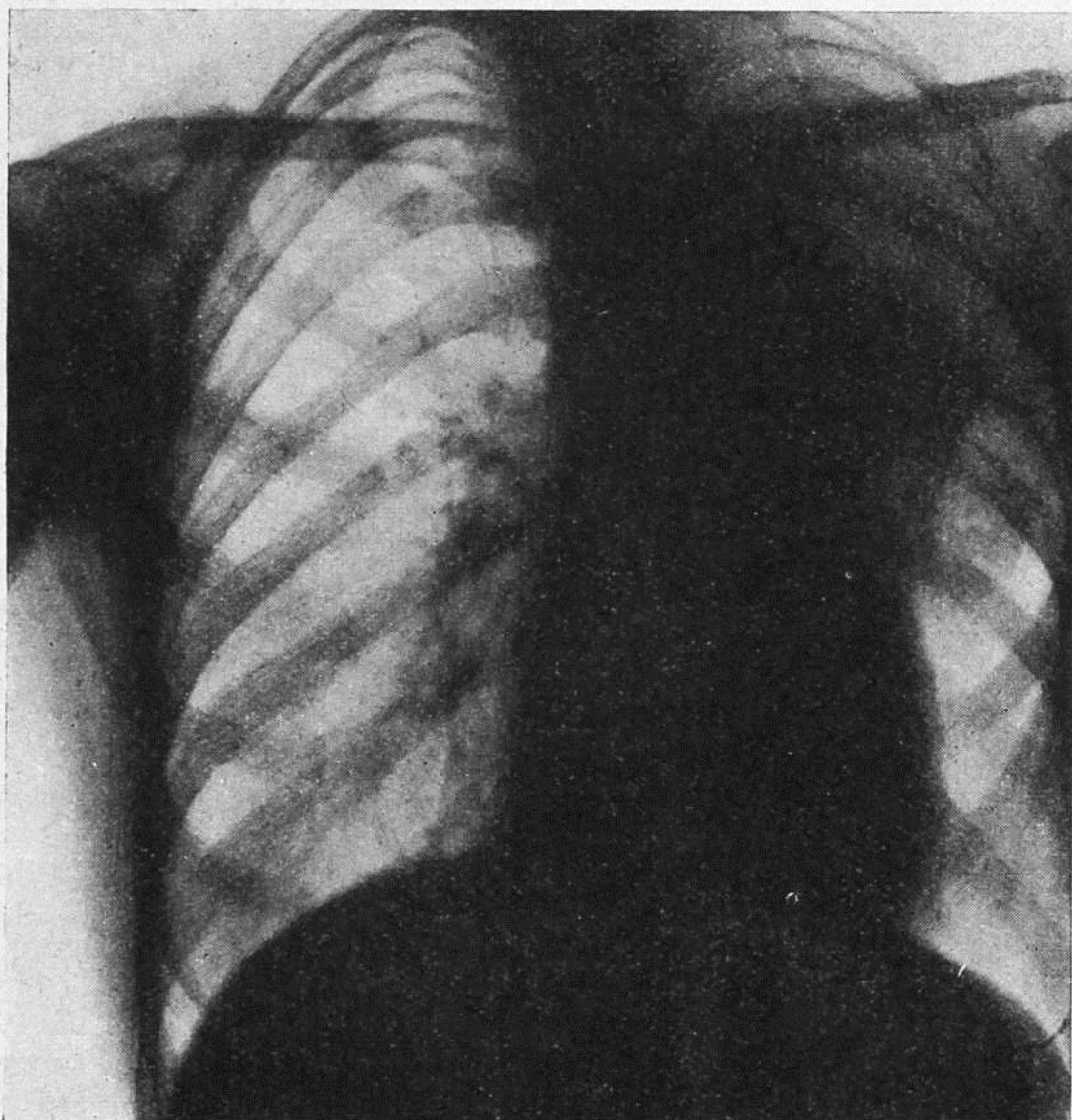


Fig. 2.

mai offerto il rilievo di cellule atipiche. Negativo il reperto sugli altri organi ed apparati. L'aspetto generale assai scaduto all'ingresso è andato progressivamente migliorando cosicchè l'inferma è aumentata di circa 7 Kg. di peso. Il colorito giallo terreo del volto si è mantenuto pressochè invariato. Il 21 luglio viene dimessa con diagnosi di induramento del lobo superiore del polmone di sinistra (postpneumonico) o tumore polmonare primitivo?

Ritornata a casa in condizioni assai migliorate stette ancora bene per qualche giorno, poi le forze ripresero a decadere progressivamente. Non ebbe mai febbre, nè ricomparvero i dolori alla spalla sinistra, solo cominciò a lamentare un dolore a tipo gravativo all'ipocondrio di destra e all'epigastrio che si esacerbava dopo l'ingestione del cibo: tale dolore si accompagnava a senso di pienezza e tensione dell'addome. Alvo aperto. L'inferma nega di aver avuto vomito nè particolare ripugnanza per nessun genere di cibo: rientra in Clinica il 28 luglio. Obiettivamente si notano due piccole ghiandole dure a margini netti mobili palpabili nella sopraclavicolare di sinistra. Sul polmone di sinistra il reperto è del tutto identico a quello osservato durante il precedente periodo di degenza in Clinica. Sul cuore si apprezza un soffio dolce in sede mitralica che non si propaga all'ascella, ed un lieve rinforzo del secondo tono sulla polmonare.

Pressione massima 155; minima 70.

Addome lievemente teso, asimmetrico per maggior sporgenza dell'ipocondrio di destra, non si rilevano ottusità mobili, non ghiandole inguinali, non *caput medusae.*

Fegato: margine inferiore deborda di circa due dita trasverse dall'arcata costale; è duro, ligneo, irregolare, la palpazione riesce dolorosa.

Esame del sangue: globuli rossi 4.250.000; globuli bianchi 5.400; emoglobina 0,96.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 82; grandi e piccoli linfociti 11; monociti e forme di passaggio 7.

Van den Bergh: negativa sia la prova diretta che indiretta.

Le condizioni generali si aggravano rapidamente: compaiono pigmenti biliari nelle urine e liquido nel cavo peritoneale: liquido emorragico in cui però all'esame microscopico non si rileva presenza di cellule neoplastiche.

Si fa diagnosi di *neoplasma primitivo del polmone sinistro con metastasi epatica.*

Decede il 28 agosto ed alla necroscopia si nota un nodo come una noce in vicinanza della testa del pancreas di consistenza midollare e di aspetto lardaceo. Nella milza si trova un nodetto calcificato (flebolito o parassita?).

Fegato enorme, tutto tempestato di grosse masse dure ombelicate, mentre la cistifellea è libera così pure le grosse vie biliari sono integre.

Nulla a carico del polmone di destra e del lobo inferiore di sinistra. A sinistra si nota una tenacissima sinfisi del lobo superiore. Il bronco apicale di sinistra presenta nel suo inizio una discreta stenosi mentre la sua parete è evidentemente infiltrata da un tumore di aspetto lardaceo che si estende perifericamente in modo da avvolgere a manicotto il bronco e il ramo apicale dell'arteria polmonare e infiltrando massivamente tutto quanto il lobo.

Ghiandole bronchiali dell'ilo antracotiche, sopratutto le mediastiniche superiori che contengono numerose metastasi. Incipiente arteriosclerosi della aorta e delle valvole.

Diagnosi anatomica: carcinoma primitivo del polmone con metastasi al fegato ed alle ghiandole peripancreatiche.

Reperto istologico: Il neoplasma appare sotto forma di masse cellulari molto addensate fra di loro, costituite da elementi ovalari e cubici mentre manca l'esemplare di epitelio cilindrico come pure la formazione di muco. Lo stroma del tumore è costruito in modo imperfetto, mancano però estese masse di necrosi endotumorale. Le mucose dei grossi bronchi presentano le stesse alterazioni già descritte e cioè una notevole infiltrazione della mucosa che appare molto più alta e imbottita dagli elementi neoplastici, una atrofia con parziale trasformazione fibrosa delle lamelle cartilaginee con evidenti fenomeni regressivi a carico delle cellule cartilaginee. In un preparato che comprende il grosso bronco apicale di sinistra si constata infatti che la mucosa e la sottomucosa è distrutta e sostituita da un tessuto blastomatoso a tipo papillare e le pareti sono rivestite da elementi epiteliali atipici; anche la cartilagine presenta fenomeni regressivi sia a carico delle proprie cellule che della capsula e sostanza fondamentale. I gangli linfatici dell'ilo sono pure essi notevolmente infiltrati. Il fegato presenta numerosissime metastasi che ripetono lo stesso tipo del nodo primitivo. Il parenchima epatico appare atrofico in preda a parziale degenerazione grassa e infiltrazione parvicellulare.

La surrenale è libera da metastasi.

Diagnosi istologica: Carcinoma a tipo alveolare.

Caso III. — P. Valeriano, di anni 50, contadino, da Paliano. Ricovera il 17 ottobre 1931. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare, ha sempre atteso al lavoro dei campi; lavoro che ha interrotto solo durante il servizio militare. Non è mai stato ammalato fino all'agosto del 1931, in tale epoca ha avuto improvvisamente febbre elevata che durò tre giorni, presentandosi però solo al mattino, senza brivido e cadendo dopo due o tre ore senza sudorazione. Contemporaneamente iniziarono i fenomeni catarrali con espettorazione scarsa, bianca, vischiosa, talvolta leggermente striata di sangue. Caduta la febbre l'infermo non ha potuto riprendere il lavoro perchè assalito da un senso di debolezza generale più specialmente agli arti inferiori; non ha mai avuto dolori a tipo nevralgico nè cardiopalmo, nè dolori precordiali, non tosse emetizzante o vomito.

Obiettivamente appare deperito, cute pallida, giallo terrea, sottocutaneo scarso, piccole ghiandole mobili dure all'inguine sinistro. Si palpa pure una piccola ghiandola dura nella fossetta sopra-clavicolare di sinistra. Il reperto polmonare è scarso. Segno di Olliver-Cardarelli positivo. Radioscopicamente si notano a sinistra delle ombre dense di

opacità uniforme che si estende fra la proiezione della seconda e della quinta costa verticalmente, lateralmente dal mediastino dove appena si distingue dall'ombra cardiaca e arriva fino alla parete ascellare: tale ombra è in alto leggermente sfumata, in basso è invece abbastanza nettamente delimitabile e assume una figura ad arco di cerchio. Mediastino centrale. Emidiaframma destro discretamente mobile, immobile il sinistro.

Reazione alla Casoni negativa. Reazione di Weinberg negativa. Si nota presenza di Ascaris e di tricocephalus nelle feci.

Globuli rossi 4.400.000. Globuli bianchi 6500. Emoglobina 71. Valore globulare 0,96. Polinucleati neutrofili 64. Eosinofili 12. Basofili 0. Linfociti 19. Monociti 5.

Durante la degenza l'infermo ha presentato espettorato striato di sangue e senso di dolore alle articolazioni; bruciore alla spalla sinistra ed al braccio sino alla mano. Versamento pleurico a sinistra a tipo siero-fibrinoso; fu sottoposto senza alcun successo a quattro applicazioni di Roentgenterapia.

L'A. decede dopo due mesi di degenza in Clinica.

Diagnosi clinica: cancro primitivo massivo del lobo superiore del polmone sinistro.

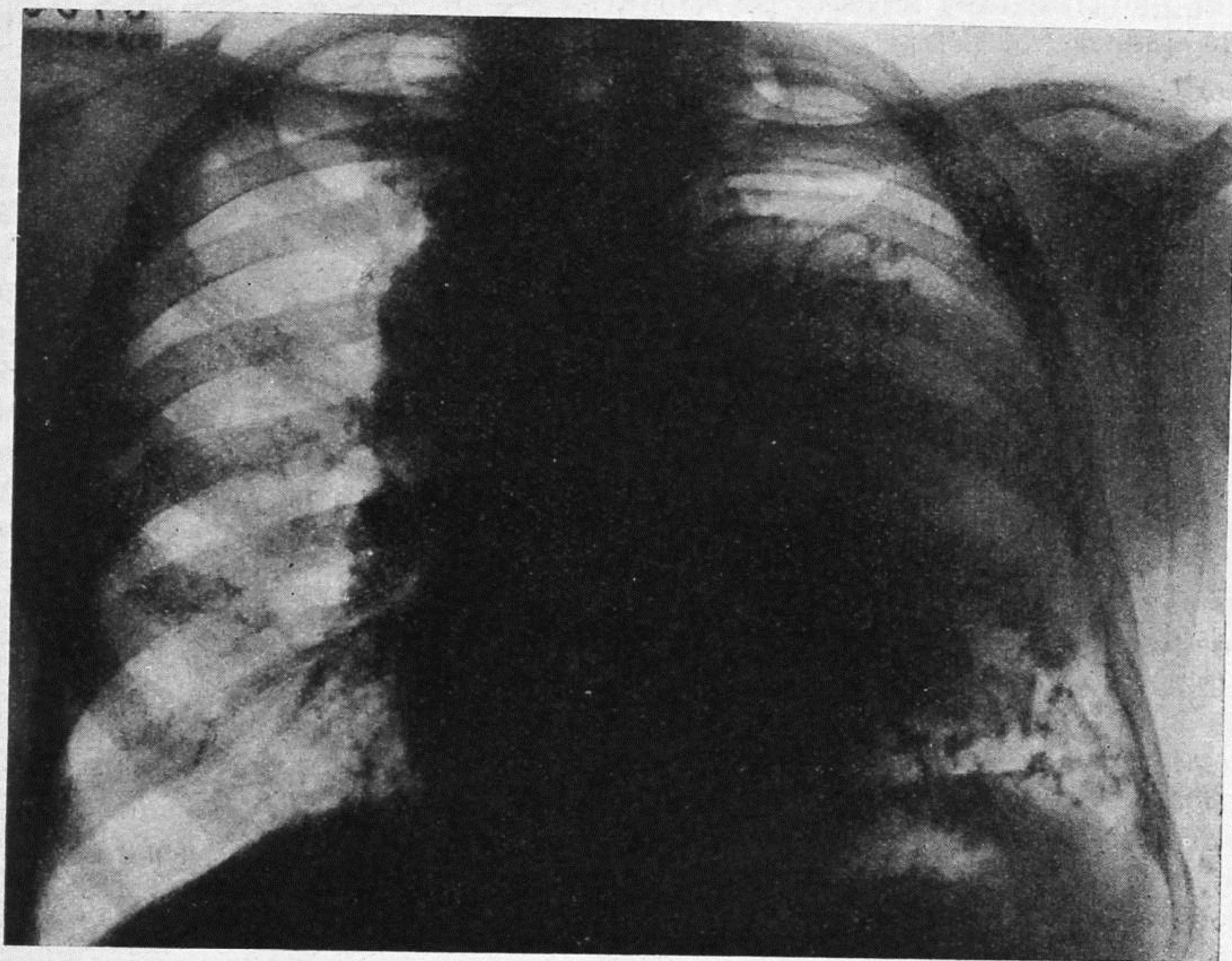


Fig. 3.

Reperto necroscopico: cadavere in ottimo stato di conservazione, rigidità cadaverica presente, stato di nutrizione molto scadente.

All'apertura del cavo peritoneale si notano le anse meteoriche, mentre il grande omento è perfettamente libero e il fegato deborda di due dita dall'arcata costale e si presenta tutto tempestato di nodi bianco-lattei, lievemente sporgenti dalla superficie, di varia grandezza, da un grano di miglio ad una nocciola.

S'asporta l'intestino che appare integro all'esterno e si esamina la cavità retroperitoneale.

Pancreas: si nota sulla testa un nodetto grosso come un cece di aspetto bianco-latteo che si distingue in mezzo all'organo il quale appare nel resto normale.

Stomaco: appare integro in tutte le sue parti; così pure il duodeno.

Milza: capsula tesa con evidenti incisure (gr. 520), la milza al taglio presenta una polpa compatta di color rosso scuro; non si notano metastasi.

Rene sinistro da stasi, si nota una piccola cisti della corteccia.

Surrene sinistro: nella midollare si nota un corpiciattolo bianco di consistenza dura.

Rene destro più da stasi del sinistro.

Fegato: enorme, tutto quanto tempestato di nodi neoplastici che nel bordo inferiore sono isolati, verso la capsula confluiscono in larghe chiazze (gr. 3150); al taglio completo dell'organo si nota nella zona centrale un grosso nodo come un'arancia che si distingue dagli altri nodi neoplastici perchè di color rosso-sangue chiazzato per esistenza di tanti piccoli punti emorragici che contrastano con le altre zone. Ipertrofia compensatoria dell'ala sinistra del fegato che è tutta colpita da metastasi.

All'apertura del cavo toracico si nota enfisema marginale del polmone destro che arriva alla marginale sinistra dello sterno coprendo in parte l'area di ottusità assoluta del cuore, mentre il polmone sinistro presenta un margine anteriore rigido tutto infiltrato da neoplasma; si notano pure placche sul pericardio.

All'asportazione del cuore si nota la netta prevalenza dell'atrio e del ventricolo di destra sul cuore sinistro. Il grasso sottoepicardico è ridotto di volume. L'arteria polmonare si presenta un po' aumentata di volume ma non dura. La prova funzionale delle valvole aortiche è buona. Con lo spuntamento alla Banti si mette in evidenza una contrazione della parte sinistra del cuore. Spessore ventricolo destro 3 mm., ventricolo sinistro 1 mm. Miocardio lessato. All'apertura del ventricolo sinistro si nota qualche chiazza di ateroma sia nel pizzo aortico della mitrale che nelle valvole aortiche. L'atrio è rispettato. C'è qualche placca di ateroma anche nella coronaria anteriore. La mitrale presenta un lieve grado di stenosi da ateroma. Le valvole polmonari sono sottili, liscie, elastiche.

Nel cavo pleurico di sinistra si nota scarsa quantità di liquido che occupa la parte inferiore mentre la parte media e la superiore sono tenacemente aderenti. Anche il cavo pleurico di destra è parzialmente aderente ma tali aderenze si staccano con facilità. Si asportano insieme i due polmoni col mediastino e la trachea e si osserva prima il mediastino posteriore: aorta ed esofago integro, avanti all'esofago si notano pacchi ghiandolari di grosso volume: uno assai grosso alla biforcazione della trachea; altri pacchi ghiandolari infiltrati si notano ai lati della trachea: uno più grosso degli altri è situato sul lato destro. Il polmone di sinistra è trasformato in una massa carnea molto pesante per la comparsa di un grosso nodo neoplastico (testa di feto), che occupa quasi tutto il lobo superiore, rispettando soltanto l'apice. Il lobo inferiore è apparentemente integro, tutto quanto atelectasico e non presenta tracce di neoplasma. Si incide il grosso bronco di sinistra fino alle sue ultime diramazioni. Si seguono le più grosse diramazioni: il bronco inferiore a poca distanza dalla sua biforcazione presenta una caratteristica trasformazione nella sua struttura con scomparsa totale della cartilagine e trasformazione fibrosa della sua parete, più avanti il bronco si perde nella massa neoplastica dando proprio l'apparenza macroscopica della trasformazione carcinomatosa della parete bronchiale. La grossa massa del tumore è di aspetto fondamentale lardaceo, e la parte centrale fortemente antracotica. Non c'è nessuna tendenza alla ulcerazione. La parte periferica pleurica è tutta bernoccoluta, di consistenza molto dura. All'apice si nota caratteristico edema cronico senza cicatrici. Edema ed enfisema del polmone destro con stasi delle parti basse senza bronchettasie.

Cervello: si osserva all'asportazione della calotta una zona di pachimeningite emorragica sull'emisfero destro. Sulla faccia interna della dura madre, sulla stessa zona, corrisponde una evidente piccola metastasi neoplastica. All'esame dell'encefalo si nota modico edema ed una cisti sierosa nel ventricolo laterale sinistro.

Diagnosi anatomica. — Cancro primitivo centrale massivo del lobo superiore del polmone sinistro. Metastasi multiple massive alle ghiandole bronchiali e paratracheali. Metastasi multiple al fegato delle quali una centrale a tipo emorragico. Piccole metastasi nella testa del pancreas. Probabile metastasi sulla surrenale sinistra. Metastasi alla faccia interna della dura madre: edema ed enfisema del polmone di destra. Fegato, milza, reni da stasi. Ateroma incipiente delle valvole aortiche e mitraliche.

Reperto istologico. In questo caso si impone alla nostra attenzione una struttura a piccole cellule rotondeggianti con scarso protoplasma molto stipato con scarso tessuto stromatico, tanto da ricordare in diversi punti l'aspetto di un sarcoma. Presenza di numerose emorragie provenienti da vasi sanguigni, che sono infiltrati e sovente privi di una vera e propria parete: tali caratteri si mantengono in tutti gli organi sede di metastasi accentuandosi anzi ad esempio nel fegato, solo in alcuni punti gli elementi cellulari assumono una forma poligonale ma mai cilindrica. Sono meno frequenti le zone necrotiche centrali. Dal punto di vista delle alterazioni bronchiali posso notare le alterazioni già descritte da altri autori e sopratutto da Verga e Botteri in modo preciso,

cioè a dire una notevole infiltrazione della mucosa che appare molto più alta e imbottita dagli elementi neoplastici; una atrofia con parziale trasformazione fibrosa delle lamelle cartilaginee già notata a occhio nudo con evidenti fenomeni regressivi a carico delle cellule cartilaginee: una diffusa e massiva infiltrazione dei vasi linfatici peribronchiali. Anche alcune arteriole appaiono trombizzate da elementi neoplastici, in altri punti i bronchi sono invece più rispettati almeno nel loro interno dove conservano relativamente integro l'epitelio cilindrico. L'apice del polmone di sinistra è in preda ad edema mentre i vasi linfatici sono infltrati da elementi neoplastici. Il lobo inferiore presenta atelectasia e linfoangioite neoplastica diffusa.

Fegato: notasi diffusissima invasione del parenchima epatico a nodi confluenti tra loro mentre le cellule epatiche si dispongono a lamelle che circoscrivono i nidi blastomatosi. Quivi gli elementi del tumore tentano a disporsi attorno a sottilissimi steli connettivali e ai residui del tessuto epatico quasi a palizzata, ricordando l'aspetto degli endoteliomi.

Nella zona manifestamente emorragica è facile constatare l'esistenza di voluminosi vasi non circondati da alcuna parete propria bensì scavati in pieno tessuto neoplastico. Nei preparati della milza, contrariamente a quanto era apparso a occhio nudo, si osserva la esistenza di una finissima e minuta infiltrazione neoplastica nei seni della polpa la quale è anche ricchissima di sangue, mentre i follicoli linfatici e le trabecole sono evidentemente atrofici. Nei gangli linfatici dell'inguine si ha il reperto di una infiltrazione massiva che interessa sia lo stroma che i seni marginali e la sostanza midollare. Il tessuto linfatico è completamente distrutto.

In complesso si può pensare istologicamente o a *carcinoma bronchiale a piccole cellule* o a *sarcoma endotelioide*.

Caso IV. — C. Edoardo, di anni 71, bracciante, da Forlì. Ricovera in clinica il 31 marzo 1932. Nulla di notevole nell'anamnesi remota del paziente ad eccezione di una infezione erisipelatosa che si è ripetuta per una ventina di volte sempre con febbre alta e con punto di partenza al naso e diffusione successiva alla fronte, alle guancie e qualche volta anche al capo. L'ultima volta ne sofferse quattro anni fa. Da questo processo infettivo che si è ripetuto per un numero di volte veramente considerevole nell'infermo mai nessuna complicanza si è manifestata a carico di alcun organo od apparato.

Per oltre quarant'anni ha lavorato nelle cave di pozzolana in galleria. Da una diecina di anni pur lavorando sempre nelle stesse cave è stato adibito a lavori meno faticosi all'aperto. L'attuale malattia, per la quale ricovera nel nostro Istituto, risale ai primi di ottobre dell'anno scorso e si è manifestata con i caratteri di un modico attacco influenzale, con tosse accompagnata da espettorato bianco giallastro, dolori al torace, modica dispnea e senso di freddo alla sera. In seguito tali sintomi sono andati gradatamente intensificandosi: nella notte sono comparsi sudori piuttosto abbondanti e, pare che qualche volta, sotto colpi di tosse, al mattino, emettesse dell'espettorato di colorito rosso vivo. Il 3 gennaio, sentendosi piuttosto depresso a causa del catarro che si era fatto notevolmente abbondante, ed essendo comparso un ascesso perianale fu ricoverato al Policlinico ed operato dell'ascesso. Non appena guarito di tale affezione lasciò l'ospedale; nello stesso giorno però emise a bocca piena una notevole quantità di espettorato giallastro abbastanza denso e fetido: tale fatto non si è più ripetuto, però è aumentata modicamente la tosse e la quantità di espettorato catarrale che l'infermo emetteva di solito nel corso della giornata. Da quindici giorni è comparso un dolore a tipo gravativo all'emitorace di sinistra sia lateralmente che anteriormente accompagnato da un senso di peso alla spalla.

In complesso l'ammalato accusa un senso notevole di debolezza; ha tosse con espettorato giallastro che qualche volta è colorito in rosso ed è discretamente abbondante. (circa un mezzo bicchiere nelle 24 ore): in maggior quantità al mattino che durante il giorno. Ha scarso appetito, senso di peso all'epigastrio e pirosi gastrica specie dopo i pasti. L'alvo è stitico. L'urinazione è frequente: le urine sono sempre assai scure. La ferita perianale continua a secernere, però non è dolente. L'ammalato afferma di aver perduto due chili di peso in quindici giorni.

Obiettivamente si nota: un decadimento sensibile nelle condizioni generali; la temperatura è modicamente febbrile (37,8); la cute è secca, pallida, i pomelli sono arrossati e modicamente cianotici; il sottocutaneo è scarso, la musculatura è ipotonica e ipotrofica. Si nota micropoliadenopatia nelle comuni regioni più spiccata nel cavo ascellare di destra.

A carico dell'apparato respiratorio si nota un appiattimento pressochè totale della porzione superiore dell'emitorace che inferiormente appare svasato. Molto accentuate sono bilateralmente le fosse sopra- e sottoclavicolari. Il tipo respiratorio è misto, il torace è pressochè rigido: posteriormente e lateralmente a destra si notano dei rientramenti intercostali durante la inspirazione. Modica dolorabilità spontanea posteriormente su tutto l'emitorace di destra; il fremito vocale tattile è conservato a destra anteriormente, posteriormente invece è diminuito in alto, quasi del tutto abolito dalla regione scapolare in giù: a sinistra si osserva una modica diminuzione su tutto l'ambito. La percussione fa apprezzare: anteriormente a destra suono chiaro polmonare fino alla sesta costa sulla emiclaveare, suono ridotto nella metà superiore dell'emitorace di destra posteriormente: a livello della metà della regione scapolare si apprezza una ottusità con aumento del senso di resistenza che si estende uniformemente verso la base. Nella regione ascellare il suono è ridotto, a carattere timpanico fin quasi alla settima costa.

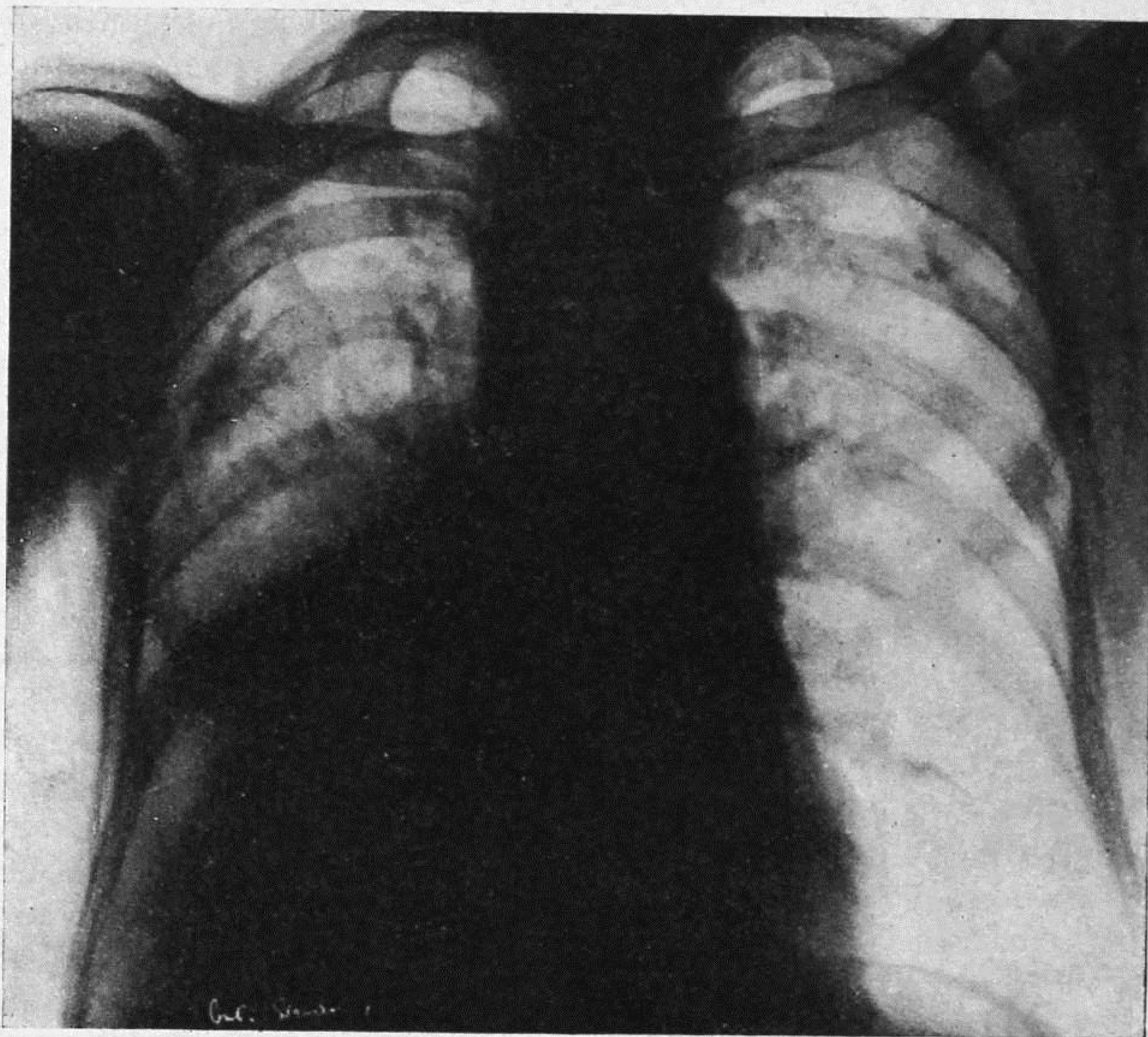


Fig. 4.

Nella regione paravertebrale inferiore il suono si rischiara. A sinistra anteriormente il suono chiaro polmonare ricopre in gran parte l'area cardiaca; posteriormente invece il suono è chiaro e profondo specie verso la base. Non si apprezza ottusità paravertebrale. Il margine polmonare di sinistra è in sede normale ma scarsamente mobile, il margine di destra non è affatto delimitabile per la presenza della ottusità. A destra anteriormente si apprezza murmure vescicolare con respirazione prolungata; posteriormente in alto respiro ridotto che diminuisce sempre più di intensità fino all'apnea dalla punta della scapola verso la base.

A sinistra il murmure vescicolare è accompagnato da una respirazione prolungata mentre nella regione ascellare si apprezza murmure vescicolare con espirazione prolungata e qualche piccolo rantolo fino a tipo in- ed espiratorio e qualche ronco.

A carico dell'apparato cardiovascolare: i toni appaiono deboli e oscuri, non si apprezzano però delle alterazioni sensibili nel reperto acustico.

Pressione arteriosa massima 115, minima 60 (Pachon).

A carico dell'apparato digerente si nota che la palpazione riesce assai dolorosa sull'epigastrio. Nulla di obiettivo si rileva però a carico dello stomaco, nè dell'intestino, nè della milza, nè del fegato.

L'esame dell'espettorato è negativo per la ricerca del bacillo di Koch, vi si riscontrano numerose fibre elastiche. Nulla si ha all'esame chimico e microscopico delle urine.

Esame ematologico: globuli rossi 4.000 000; globuli bianchi 10.000; formula leucocitaria: neutrofili 75 %; eosinofili 3,5 %; linfociti 14 %; monociti 7,5 %. Mediante puntura esplorativa al VII spazio intercostale sulla emiscapolare destra si estraggono pochi centimetri cubici di pus costituito da: leucociti con numerosi pneumococchi e fibre elastiche.

L'esame radiologico dimostra un'ombra piuttosto densa, che occupa la zona di proiezione del lobo inferiore destro, contornata da una linea obliqua dall'ilo verso l'esterno, dall'alto al basso: tale opacità diminuisce in posizione laterale. Con l'introduzione di



Fig. 5.

Radiopol si mettono in evidenza varie sacche cavernose di origine bronchiale (bronchiectasie).

Durante la degenza in clinica l'infermo ha presentato temperatura remittente a tipo subfebbrile serotino intorno a 37°,5; la sera del 18 aprile, dopo brivido intenso di freddo, la febbre ha superato i 39 gradi.

Negli ultimi giorni l'infermo ha avuto frequenti accessi violentissimi di tosse, vomito alimentare, sensazione continua quasi incessante di freddo ed è deperito sensibilmente, perdendo circa 3 Kg. di peso. La sera del 24 aprile decede.

Diagnosi clinica: ascessi multipli del polmone destro (o neoplasia del polmone destro ?).

Aperto il cadavere si trovano le anse intestinali mediocremente meteoriche, mentre il grande omento è atrofico e retratto verso l'alto. La cupola diaframmatica a destra corrisponde al quarto spazio, a sinistra alla quinta costola. Aperta la cassa toracica si osserva sinfisi totale a destra mentre a sinistra esiste una vasta aderenza medio-polmonare facilmente scollabile. I margini anteriori del polmone si presentano molto antracotici. Nel sacco pericardico si trovano pochi centimetri di liquido citrino. Cuore dilatato: diametro trasverso 12 cm., diametro verticale cm. 10,5. Si notano delle placche callose bianco-lattee di pericardite. Allo spuntamento alla Banti si osserva che il ventricolo sinistro ha uno spessore di 12 mm. e il destro da 4 a 5 mm. L'aorta ascendente è dilatata

e presenta numerose placche di ateroma; le valvole sono invece continenti. Mitrale integra. Nulla di notevole a carico degli altri orifizi.

Polmone sinistro di aspetto e consistenza enfisematoso oltre che antracotico. Interlobo libero. I grossi bronchi contengono del muco-pus. Nell'arteria polmonare piccoli coaguli. Tre dita circa al disotto dell'apice in sede sub-pleurica anteriormente si osserva un piccolo nodo (lenticchia) calcificato e in parte antracotico. Nel resto del parenchima polmonare si nota un certo grado di bronchite dei medi bronchi, enfisema ed antracosi.

Cranio: calotta pesante eburnea, atrofia della diploe: sono molto evidenti le foveole granulari. La dura madre è di aspetto madreperlaceo; il seno longitudinale superiore con-

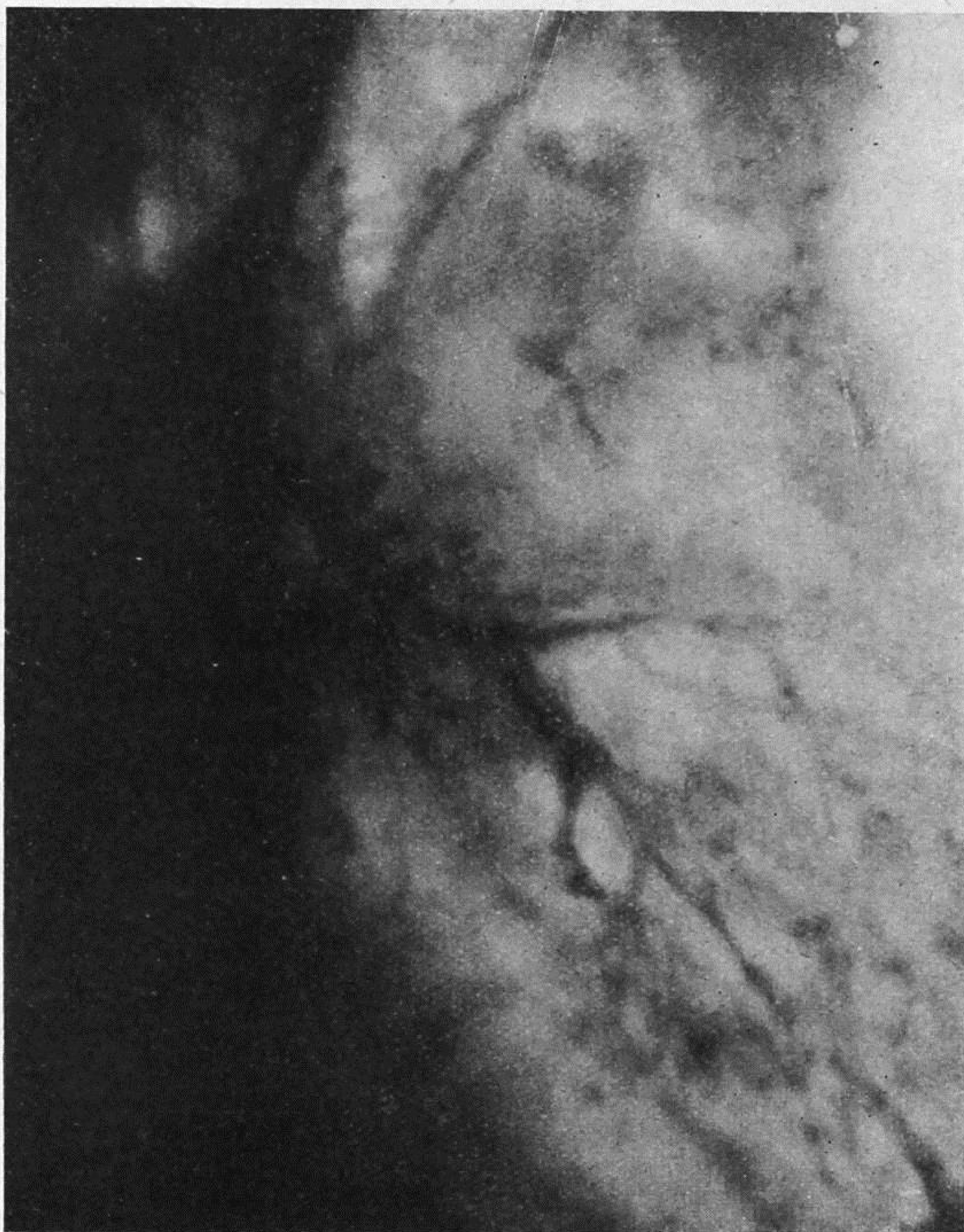


Fig. 6.

tiene sangue fluido. Le pie meningi sono opache. Evidentissime le granulazioni del Pacchioni. Lieve grado di idrocefalo esterno. Circonvoluzioni cerebrali atrofiche. Nulla di patologico all'esame della base del cervello. Consistenza diminuita: evidentissimo edema della sostanza cerebrale; imponente edema dei ventricoli laterali. Terzo ventricolo tutto normale; nulla a carico del cervelletto.

Polmone destro tutto aderente alla parete toracica, si notano anzitutto dei grossi pacchi ghiandolari all'ilo che alla superficie di taglio presentano un aspetto lardaceo e granuloso con qualche punto di rammollimento mentre non si nota suppurazione delle ghiandole. Il ganglio più grosso (noce) è aderente al grosso bronco di destra che però in questo tratto non appare stenotico nè ulcerato. Più al disotto le diramazioni bronchiali invece presentano una mucosa ulcerata e un lume stenotico mentre la parete è ispessita ed appare in alcuni punti infiltrata. Seguendo ulteriormente tutte queste diramazioni bronchiali si penetra in numerose cavità di grandezza variabile da una ciliegia a un grano di miglio, a pareti molli, di apparenza necrotica e contenenti pus: alcune di queste sono anche circondate da una membrana: anche i grossi bronchi contengono abbondante essudato purulento. Anche il lobo medio è tutto quanto tempestato da piccoli ascessi.

Le ghiandole latero-cervicali presentano anche esse lo stesso aspetto lardaceo con cavità: una di esse ha nel suo interno delle cisti contenenti liquido limpido. L'aorta nel suo arco ha diverse placche calcaree mentre il tratto toracico e addominale è rispettato. La milza è indifferente. I reni presentano incipiente arteriosclerosi. Il rene sinistro presenta due noduli grossi come una lenticchia di colore bianco-latteo circondati da un alone emorragico uniformemente lucido. Corticale ridotta. Il fegato ha un solo nodo situato lungo il margine anteriore del lobo destro e un colore giallo centrale. Nulla allo stomaco, intestino, pancreas, notasi invece discreta ipertrofia della prostata.

Diagnosi anatomica. — Ascessi multipli del lobo inferiore destro probabilmente metastatici da pregresso ascesso perianale con broncopolmonite necrotica circostante e confluente a tipo pseudo-lobare. Stenosi (neoplastica) del grosso bronco inferiore destro. Metastasi multiple alle ghiandole ilari e latero-cervicali a destra, al fegato e ai reni. Sinfisi pleurica totale destra da pleurite adesiva. Enfisema essenziale e vicario di sinistra. Focolaio calcificato da pregressa infezione tubercolare infantile. Antracosi polmonare; arterio-sclerosi dell'aorta e incipiente dei reni. Ipertrofia prostatica. Edema polmonare.

Istologicamente la parete del grosso bronco appare massivamente infiltrata da masse neoplastiche che qui si approfondano nel parenchima e sopratutto nelle ghiandole linfatiche intrapolmonari. In alcune parti si manifesta una tendenza ad assumere un aspetto di adenocarcinoma con epitelio cilindrico e talora secrezione di muco. In altre parti però esso assume talvolta l'aspetto di elementi fusati che si dispongono attorno ai vasi sanguigni e agli steli di tessuto connettivo a guisa di peritelioma.

Lo stesso tipo istologico si riscontra nelle piccole metastasi del rene dove il tumore si costituisce un evidente stroma connettivale il quale racchiude numerosi nidi cellulari blastomatosi. In mezzo al tessuto neoplastico si nota qualche glomerulo sclerotico. Nel fegato altre piccole metastasi dello stesso tipo.

Diagnosi istologica: Adenocarcinoma a cellule cilindriche di origine bronchiale.

*
* *

Nel primo caso: dal punto di vista clinico due ordini di considerazioni si impongono: prima di tutto si trattava di discutere la diagnosi clinica di tumore primitivo del polmone, secondariamente occorreva interpretare giustamente i sintomi di atassia cerebellare, se cioè dipendenti da localizzazioni al cervelletto oppure di natura secondaria. La prima diagnosi non poteva essere accertata se non in via indiretta da tutto il complesso dei dati clinici, anamnestici ed oggettivi, i quali come è noto acquistano un particolare valore soltanto quando siano considerati in modo armonico e convalidati da una osservazione accurata e prolungata del paziente. Il procedimento diagnostico in questi casi non può essere che per esclusione: esclusa una forma tubercolare a tipo pneumonico per la costante negatività dell'espettorato, la mancanza di febbre e di escavazioni, esclusa una forma micotica per i caratteri dell'espettorato, rimaneva in campo come diagnosi più probabile una forma luetica gommosa, una carnificazione polmonare da pneumonite cronica interstiziale, e una forma neoplastica. Per ammettere una forma luetica terziaria a tipo gomma polmonare mancava il dato amnestico, la conferma radiologica, e oltre a ciò dobbiamo aggiungere che anche il criterio *ex iuvantibus* era mancato essendosi dimostrata inefficace una cura salvarsanica praticata in Istituto. Rimanevano quindi come più probabili le due forme ultime accennate, ma sopratutto l'ultima: di carnificazione o di tumore. Tuttavia anche una diagnosi di carnificazione polmonare non era in chiave con i dati anamnestici ed evolutivi: infatti noi siamo abituati ad osservare alterazioni sclerotiche-lobari in casi di pneumoniti croniche intercorrenti interstiziali, qui mai esistite, in casi di pneumoconiosi, di lesioni da gas, e così via, tutti dati anamnestici che mancavano nella storia del nostro paziente. Invece tutto concorre a convalidare l'ipotesi di tumore: l'inizio subdolo con

sintomi a carico dell'apparato respiratorio in soggetti ad età avanzata, senza febbre, con scarsa tosse ed espettorato, con i sintomi clinici di una infiltrazione lobare; l'andamento progressivo, l'insorgere di una sintomatologia cerebrale che fa pensare a metastasi; infine la negatività di tutte le altre ricerche sussidiarie tali da permettere la diagnosi diretta di una affezione di altro tipo. Da rilevare inoltre il notevole peso diagnostico che ha in questi casi l'indagine radiologica eseguita con mezzi di contrasto (radiopol): questa ha messo in evidenza la netta interruzione del bronco superiore di sinistra come fosse stato tagliato in modo brusco come un ramo d'albero reciso dall'accetta: a ciò ha corrisposto anatomicamente una stenosi subtotale del grosso bronco. Il secondo quesito è di natura più sottile, poichè è noto quanta difficoltà s'interponga tra una diagnosi differenziale di sindrome cerebellare da tumore frontale e quella di tumore vero e proprio del cervelletto: a questo proposito l'unico dato importante che ci può soccorrere ci viene dall'anamnesi la quale ci conferma come l'atassia cerebellare fosse stata precoce, mentre la sintomatologia ipertensiva (cefalea intensa, papilla da stasi) secondaria: questo fatto si accorda infatti meglio con una vera localizzazione cerebellare ciò che l'autopsia in definitiva ha confermato.

È inutile dilungarci nella discussione del secondo caso, poichè già dai rilievi fatti appare evidente la sua principale caratteristica.

La lesione neoplastica del lobo superiore di sinistra ha potuto indirizzarci in un primo tempo su un giudizio diagnostico errato in quanto che i rilievi semeiotici di una epatizzazione della regione apicale di sinistra, l'andamento clinico del carattere di una lesione broncopneumonica subacuta, e i rilievi anamnestici indirizzavano molto facilmente alla ipotesi di un induramento parziale post-pneumonitico dello stesso lobo superiore di sinistra e basta difatti ricordare che l'ammalata è entrata in ospedale con febbre continua, remittente, oscillante sui 38-38,5 con dolorabilità costante alla spalla di sinistra, con tosse ed espettorazione mucopurulenta e con tipici segni polmonari che ben si accordavano al quadro di una broncopneumonite sub-acuta recidivante a carattere influenzale con medesimi caratteri cioè con i quali tale sintomatologia si era già più volte antecedentemente presentata. L'andamento clinico, con la scomparsa dei fatti umidi apicali, con parallelo un discreto miglioramento delle condizioni generali, tale da permettere all'ammalata un aumento in peso di parecchi chilogrammi sembravano accordarsi con la nostra ipotesi diagnostica, e nemmeno a tale ipotesi sembrava contrastare il persistere di una spiccata ipofonesi nella zona sopraclaveare e sopraspinosa di sinistra dove permanentemente si aveva il rilievo di un respiro a carattere bronchiale; ma che tale diagnostico completamente non ci confortasse lo dimostra il fatto che la paziente benchè dimessa in seguito alle sue insistenze fu tenuta da noi sotto una continua osservazione. Dopo breve periodo di tempo al reperto obiettivo sopra segnato improvvisamente si aggiunsero fatti nuovi e importanti che facilmente ci riportarono al giusto giudizio diagnostico: difatti la palpazione del fegato che si presentava debordante di due dita dall'arcata costale, irregolare nel suo bordo, a consistenza alterata, e il successivo rilievo di un versamento ascitico ci portavano a considerare i rapporti eventuali di queste nuove manifestazioni con quelle polmonari e il tentativo di ridurle in un unico quadro riusciva facile ove tutta la sintomatologia fosse riferita ad una lesione neo-

plastica che con la sua sede di origine nel polmone avesse successivamente dato delle metastasi nel fegato con conseguente formarsi dell'ascite.

Il rilievo palpatorio del fegato con i caratteri del suo bordo veniva a confortare questo diagnostico che trovava successiva conferma nell'andamento clinico della malattia che portava l'ammalata in breve tempo a quello stato cachettico tipico del carcinoma.

Il caso quindi riconferma la regola che molte volte negli inizi di tumore polmonare non si ha cachessia; anzi nei soggetti poveri e denutriti si può osservare come nel caso nostro in seguito ad una buona alimentazione anche un notevole aumento di peso.

Il reperto clinico semeiotico presentato dal terzo ammalato ci imponeva una precisa considerazione quella cioè di stabilire se il tumore fosse primitivo dei polmoni o seppure partisse da un altro nodo non visibile nè radiologicamente nè clinicamente. Poteva forse trattarsi di un cancro della testa del pancreas, o di un sarcoma del fegato o piuttosto di un carcinoma dello stomaco? Morto in preda ad adinamia cardiaca il reperto necroscopico confermava perfettamente la diagnosi clinica.

In complesso questo caso ha delle caratteristiche, che, se pure sono tipiche del periodo iniziale delle forme neoplastiche polmonari, non si può dire si scostino nella linea generale da quello che comunemente si osserva nelle forme neoplastiche polmonari; in ogni modo non è fuori di proposito ricordarlo forse per il dubbio che sulla natura neoplastica della affezione poteva sorgere per la constatazione di parassiti nelle feci e di disturbi gastrici che potevano far rivolgere l'attenzione su un eventuale tumore dello stomaco. In definitiva però il tipo di nodo unico massivo polmonare, la negatività degli esami gastrici hanno fatto propendere verso la diagnosi di tumore primitivo polmonare: pienamente confermata al tavolo anatomico.

Una particolare difficoltà diagnostica era offerta dall'ultimo caso nel quale i rilievi anamnestici e l'esame clinico e radiologico parlavano per una lesione ascessuale sub-acuta nel lobo medio di destra o anche di una raccolta interlobare svuotata attraverso il bronco medio: ci si presentava infatti un individuo che due mesi prima era stato operato di un ascesso perianale, che da parecchi anni soffriva a ripetizione di erisipela con condizioni generali ben mantenute; l'espettorato puruloide emesso talora a piena bocca nelle ore del mattino, l'andamento febbrile a tipo settico, erano tutti dati che indirizzavano al sospetto di una formazione ascessuale intrapolmonare in un individuo particolarmente soggetto a infezioni piemiche. L'indagine radiografica, eseguita con i mezzi di contrasto, dimostrante una stenosi del bronco inferiore di destra nel punto in cui l'ombra di opacità polmonare era più particolarmente intensa, non contrastava con tale ipotesi diagnostica tanto più che il bronco si continuava attraverso ad essa ed appariva anch'esso iniettato fin nelle sue porzioni più periferiche: tale indirizzo diagnostico sembrava trovare il suo elemento probativo nella puntura esplorativa che dimostrava la presenza di pus precisamente in quella zona di opacità radiologica che circondava la stenosi. Accanto a tutto questo insieme di dati che sembravano deporre nettamente per la esistenza di un ascesso stavano però i rilievi semeiotici non concordanti e precisamente sia il carattere ligneo della ottusità molto più spiccata di quanto non corrispondesse alla zona centro-polmonare di massima opacità radiologica sia i rilievi acustici limitati a scarsi sfregamenti. Soltanto a sviluppo assai avanzato della malattia sono comparsi dei segni i quali

hanno indirizzato al sospetto di una neoplasia stenosante il bronco inferiore; e l'espettorato, perdendo il suo carattere primitivamente puruloide, assunse quello tipico a gelatina di lampone: presentando all'indagine microscopica il reperto di cellule atipiche giganti.

Il reperto anatomico ha pienamente confermato la nostra diagnosi clinica di forma associata poichè vennero riscontrati tanto il tumore polmonare che gli ascessi multipli metastatici e probabilmente partiti dall'ascesso perianale.

* * *

L'esiguo numero di casi da noi osservato, sia pure in un periodo di tempo relativamente breve, se può forse deporre per una relativa frequenza della infezione neoplastica primitiva del polmone non consente affatto considerazioni di indole generale: ciò che di più saliente è apparso in ogni singolo caso è già stato messo precedentemente in evidenza; in ogni modo si deduce che la diagnosi clinica di tumore primitivo del polmone può essere fatta solo in seguito ad una accurata disamina del complesso dei dati subiettivi ed obiettivi clinici e funzionali e dei dati anamnestici forniti dal paziente.

RIASSUNTO.

L'A. porta un contributo alla conoscenza dei tumori primitivi del polmone illustrandone quattro casi studiati nello scorso anno nell'Istituto « Benito Mussolini ».

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI. *Sui tumori endotoracici e del polmone.* Boll. e Atti della R. Accademia Medica, Roma, 30 dicembre 1927.

ASSMANN. *Zur Frage der Pathogenese und zur Klinik des Bronchialkarzinoms.* Med Klin., n. 50, pag. 1757, e n. 51, pag. 1796, 1924.

BALZER. *Trattato di* GILBERT e THOINOT, vol. 79,, parte I, 1911; Paris Médical, n. 3, 1922.

BARBACCI. *I tumori.* Casa Editrice Vallardi, Milano, 1915.

BATTAGLIA. *Ueber das primäre Endothelioma der Lunge.* Virch. Archiv, Bd. 261, Hf. I, pag. 87, 1926.

BEVACQUA. *Sul carcinoma cilindrico primitivo del polmone.* Giornale inter. delle scienze med., anno XXVI.

BONNAMOUR. *Cancer primitif du poumon à forme pseudo-pleurétique.* Lyon Médical, p. 311, 1921.

BONN et STHOEL. Compt. Rend. Soc. Biol., t. 94, 1926.

BOERI. La Riforma Medica, n. 33, 1920.

BOSCO. *La contorsion homolatérale comme signe séméiologique dénonciateur de tumeur maligne des voies respiratoires inférieures.* La Presse Médicale, n. 51, 1929.

BOTTERI. *Contributo allo studio dei tumori epiteliali in rapporto con processi infiammatori cronici dal punto di vista patogenetico.* Moderno Zooiatra, 1925.

BRAGA e COPPELLI. *Note cliniche.* Tipogr. Cooperat. Parmense, Parma, 1911.

BRANDEDT. *Ueber primäre Lungentumoren in Riga.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., pag. 74, 1926. — *Ueber Regenerationserscheinnungen in der Lunge end ihre Beziehungen zum primär Lungenkrebs.* Virch. Arch., Bd. 262, pag. 210, 1926. — *Zur pathogenese des primären Lungenkrebse.* Deut. med. Wochen., Bd. 43, pag. 1824, 1927.

BRIESE. *Zur Kenntnis des primären Lungenkarzinoms mit statistischen Angr. ben.* Frankf. Zeits. f. Pathol., Bd. 23, pag. 48, 1920.

BUSINCO. Comunicazione all'Accademia Medica di Cagliari; La Riforma Medica, n. 17, 1930

BUSINCO e TROGU. *Ricerche istogenetiche sui cancri primitivi del polmone.* Tumori, a. IV, fasc. VI, pag. 662, 1915.

CAMPATELLI. *Contributo allo studio dei sarcomi primitivi del polmone e del loro trattamento.* Ibid., maggio 1926.

CARDARELLI. *Lezioni scelte di Clinica Medica.* Decennio 1907-13; Biblioteca dello « Studium », Napoli, 1921.

CASOLO. *Il cancro primitivo del polmone.* L'Ospedale Maggiore, Milano, anno XV, n. 8, pag. 229; n. 9, pag. 261, 1927.

CASSARINI. *Contributo allo studio del cancro del polmone.* Ibid., n. 6, 1919.

CASTIGLIONI. *Cenni storici sullo sviluppo delle concezioni di etiologia patologica e terapia del cancro.* Rassegna clinica scientifica Ist. Biochim. Italiano, n. 11, pag. 523, 1929.

CENTANNI e REZZESI. Riforma Medica, n. 9, 1926.

CHIERICI. *Contributo alla istogenesi del cancro primitivo del polmone.* Nuovo Ercolani, anno XVI, 1911.

CHIARUGI. *Istituzione di anatomia dell'uomo*, vol. III. Soc. Editrice Libraria, Milano, 1925.

CIRIO. *Sopra un carcinoma primitivo del polmone, con metastasi nel midollo spinale.* Pathologica, n. 466, pag. 401, 1930.

D'ALESSANDRO. *Considerazioni sui casi di tumore capitati anatomicamente durante 5 anni (1923-1925).* Tumori, anno XIV, fasc. V, pag. 3, 1928.

DE LA CAMP. *Zur Klinik der primären Bronchial carcinome.* Med. Klin., Bd. 37, 1924.

DELLA PALMA. *Sul cancro primitivo del polmone.* Pathologica, anno XVIII, pag. 338, 1926.

DE SIMONE. *Contributo alla conoscenza dei tumori primitivi del polmone. Sopra un raro caso di linfangioendotelioma.* Policlinico, Sez. Pratica, n. 15, 1920.

DE VECCHI. *Dati e rilievi statistici sulla frequenza, localizzazione e distribuzione del carcinoma, particolarmente per quello sull'apparato digerente, desunti dalle autopsie eseguite nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Palermo, dal 1865 al 1925.* Rivista Sanitaria Siciliana, anno XIII, 15 ottobre 1925.

DYNKIN. *Ueber die primären malignen Lungentumoren.* Inaug. Dissert. Basel, 1915.

DOCIMO. *La linfangite carcinomatosa generalizzata.* Tumori, anno XV, fasc. V, 1929.

EPPINGER. *Lungercarzinom.* Ergeb. b. all. Path. u. path. Anatomie, Bd. 8, 1904.

FABRIS A. *Sulla istogenesi e l'eziologia di un carcinoma primitivo del polmone.* Pathologica, anno XVIII, pag. 441, 1926.

FERRARI. *Dati statistici sul carcinoma a Trieste.* Bollettino della Lega Italiana per la lotta contro il cancro, anno III, n. 3, pag. 9, 1929.

FOÀ. *Anatomia patologica: Apparato respiratorio.* U.T.E.T., 1921.

FORLINI. *Su le alterazioni della ipofisi dell'uomo nella difterite.* Endocrinologia e patologia costituzionale, vol. II, fasc. IV, 1927.

FRANCO E. M. *Le pseudotubercolosi e le sindromi pseudotubercolari del polmone.* Idelson, Napoli, 1920.

FRANCO E. E. *Sopra un rarissimo voluminoso leiomioma del polmone.* Tumori, anno XV, fasc. I, 1929.

FRANCO E. E. ed ALFONSO. Pathologica, n. 421, 1926.

FUCHS. *Beiträge zur Kenntnis der primäre Geschwultstbildungen in der Lunge.* Inaug Dissert., München, 1885.

FOGLIA. *Sul preteso antagonismo tra tubercolosi e cancro.* Minerva Medica, n. 31, agosto 1928.

HABLER. *Beitr. zur Klin. d. Lungencarcinomas.* Btpler Z. 231, 1931.

HAMPLELN. *Zur Simptomatologie u. Diagnose der primären malignen Lungentumoren.* Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 31, n. 5, 1919.

HUGUENIN. *Le cancer primitif du poumon.* Masson, Paris, 1928.

HUGUENIN e DELARUE. *Recherches expérimentales sur les réaction pathologiques initiales de l'alvéole pulmonare.* Annales d'anatomie pathologique, n. 9, pag. 1181, 1929.

HUGUENIN, FOULON e DELARUE. Annales d'anatomie pathologique, n. 7, pag. 1181, 1929.

JUNGHANNS. *Der Krebs der Lungen, Bronchie, und Luftwege.* Zeitschrf. f. Krebsf., Bd. 28, n. 6, pag. 573, 1929.

KAUFMANN. *Trattato di Anatomia Patologica Speciale.* Parte II. Traduzione Italiana. Vallardi, 1928.

LAESCKE. *Die Haufgkeit der primären Lungen und Bronchialcarcinome vor und nach Grippe epidemie 1918.* Inaug. Diss., Jena.

LENHARTZ. *Diagnostica precoce del cancro del polmone.* 36° Congresso della Società Tedesca di chirurgia; C. R. nella Presse Médicale, pag. 229, 1907.

LETULLE. *Le poumon.* Paris, Maloin, édit., pag. 682, 1925.
ID. *Cancer der bronches.* Soc. Anat., pag. 86, 1908.
ID. *Cancer primitif der bronches.* Soc Anat., pag. 302, 1908.
ID. *Tuberculose pulmonaire et cancer primitif du poumon.* Soc. Anat., giugno 1930.
LETULLE e VACQUELIN. *Embolies bronchiques cancereuses.* Ibid., pag. 531, 1924
LE FEVRE DE-ARRIC. R. Martins C.
LINO. *Sulle vie di diffusione dei tumori maligni (Metastasi da aspirazione).* Tumori, a. X.
LOMBARDO. *Contributo alla istogenesi del cancro primitivo del polmone originato dalla ghiandola mucipare.* Pathologica, 1913.
LORIGA, BINACHI, TURANO, LOVISETTO, MUSSA. *Studi sulla pneumoconiosi in Italia.* Ministero delle Corporazioni, Roma, 1930
LUBARSCH. *Einiges sur Sterblichkeit und Leicheneroffnungsstatistik.* Med. Klin., t. 10, pag. 299, 1924.
ID. *Die metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre.* Arb. a. d. pathol. Abt. d. Kgl. hygien Inst. zu Posen, 1901
ID. *Einiges zur Metaplasie.* Verh. d. Path., Yes, 1906
LUGHETTI. *Tumori in generale.* Trattato di Anat. patologica di P. FOÀ. U.T.E.T., 1923.
LOEPER e GARCIN. *Un cas der cancer primitif du poumon à forme anatomique pseudotuberculeuse.* La Presse Médicale, 1926.
MAYER. *Wesentliche Steigerung des Röntgeneffecs bei Tumoren.* Forsch. a. d. geb. d. Röng., vol. 34, n. 4, pag. 546, 1929.
MARCHESANI. *Ueber den primären Bronchialkrebs.* Frankf. z. Path., Bd. 30, 1924.
MOHR e STAEHLIN. *Trattato di medicina interna*, vol. II, parte I, 1925.
MARCHIAFAVA. *Di un cancro primitivo del polmone e cellule cilindriche con riproduzione nel cervello e nell'osso frontale.* Rivista Clinica Bolognese, pag. 150, 1873.
MENCARELLI e TARANTINO. *Sul carcinoma primitivo del polmone.* La diagnosi an., VIII, fasc. LXXX, pag. 317, 1928.
MILANI. *L'indagine radiologica in tumori del polmone.* Napoli, 1931.
MORGAGNI. *Delle sedi e cause delle malattie.* Edit. Sansone Coen, Firenze, 1839.
MARIANI. Archivio di Antropologia Criminale Psich. e Med. leg., vol. XXXVII, pag. 125.
NICEFORO. Primo Convegno Nazionale della Lega Italiana per la lotta contro il cancro. Parte I. Relazione, pag. 1, 1930.
PAGEL. *Ueber den Zusammenhang von ungewihnlichen Wucherungen atypischen und ortsfremden Epithels der Bronchien mit Bronchiektasien.* Virchow' Archiv, Bd. 262, H. 3, pag. 583, 1926.
PARODI. *Sulla produzione sperimentale dei tumori epiteliali nel topo.* Pathologica, XIV, pag. 457, 1922.
PEPERE. Rassegna Clinica Sc. I. B. I., 15 nov. 1929.
ID. *Dell'iperplasia muscolare del polmone come esito raro d'infiammazioni croniche.* Gazz. Med. Ital., n. 32, 1907.
ID. *Ueber eine seltene makr Forme von Lungenkrebs.* Centralblatt f. Allg. Path. und Anatomie. Bd. XV, pag. 948, 1914.
PEKÉLIS. *Cancro primitivo bronchiale nel materiale necroscopico dell'Istituto di Anat. Patologica della R. Un. di Firenze.* Lo Sperimentale, fasc II, III Rend. delle adunanze dell'Accademia medica fisica fiorentina, fasc. XXX, 1930.
POZZATO. *Sopra un caso di carcinoma primitivo del polmone.* L'Ospedale Maggiore, Milano 1913.
PUCCINELLI. *Influenza del trattamento del catrame sullo sviluppo dei tumori in zone non trattate.* Pathologica, n. 458, pag. 604, 1929.
REITANO. *Ricerche statistiche e sistematiche sui tumori osservati nel triennio 1925-1928.* Lo Sperimentale, a. 83, fasc. I, pag 21, 1929.
RIBBERT. *Das Karzinom der Menschen.* Verl. Ir. Cohen, Bonn, 1911.
RIST. *Diagnostic du cancer du poumon.* Presse Médicale, n. 75, pag. 148, 1926.
ROSSI B. Rendiconto clinico operativo 1912-1921 e 1922-1927.
SAMEK. *Di un caso di bronchiectasie multiple cirrotiche con diffusa iperplasia del tessuto muscolare del polmone e ossificazione delle cartilagini bronchiali.* Pathologica, n. 459, pag. 20, 1930.
SCHMORL. *Ueber d. schneeb Lungenkrebs.* Verhand Deut. Path. Gesell., XIX, 1923.
SERRA. *Contributo allo studio dei tumori polmonari con speciale riguardo ai sarcomi primitivi.* Policlinico. Sez. Med., anno XXXVII, pag 3, 1930.

SORMANI S. *Statistica e geografia medica della mortalità per tumori maligni in Italia e in Francia.* Reale Istituto di Scienze e Lettere, 1918. — *Sulla aumentata mortalità per tumori maligni e sulla ricerca delle probabili cause.* Ibid., 1918. — *Mortalità dei tumori maligni distinti per gruppi e confronti internazionali.* Ibid., 1919.

STAEHELIN. *Ueber de Zunahme des primaren Lungenkrebses.* Klin. Woch., n. 39, p. 1857, 1925.

TERZANI. *Del così detto cancro cavitario del polmone.* Lo Sperimentale; Rend. adunanze dell'Accademia Fiorentina, fasc. I, pag. 19, 1930.

TONIETTI. Tumori, anno VIII, fasc. III.

VAHL. *Ueber die Zunahme des Lungenskarzinoms.* Zeit. f. Krefsforschung, Bd. 25, Hf. 4302, 1927.

VERATTI. *Patologia Generale.* Casa Editrice Vallardi, Milano, 1930.

VERJTRACTEN. Le Scalpel, n. 43, 1931.

VIGI DAGNINI e PANCOTTO. *Ricerche sistematiche statistiche sui tumori maligni osservati durante l'anno 1926.* Bollettino delle Scienze Mediche, organo della Società Medico-Chirurgica di Bologna, vol. V, 1927; Ibid., vol. V, 1928.

VIGI DAGNINI, PANCOTTO e MAREGGIANI. *Ricerche statistiche sistematiche sui tumori maligni osservati durante l'anno 1928.* Rivista di Radiologia e Fisica medica, vol. II, fasc. II, marzo 1930.

ZAGARI. *Diagnosi dei tumori primitivi della pleura e del polmone.* Napoli, 1906.

ZENONI. *Tumori teratoidi del polmone.* Ospedale Maggiore, Milano.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA.
Direttore inc.: prof. LUIGI VILLA.

Il ponfo giallo da istamina negli stati itterici.
Valore semeiologico e meccanismo di formazione.

Dott. GIUSEPPE BARBARO-FORLEO, aiuto.

PARTE I. — CARATTERI E SIGNIFICATO CLINICO DEL PONFO COLORATO DA ISTAMINA INTRADERMICA.

La istamina, ottenuta per la prima volta da Windaus e Vogt nel 1907, è stata oggetto in seguito di numerose osservazioni, ad opera sopratutto della Scuola del Dale, ed è oggi nota come una sostanza di derivazione proteica ampiamente diffusa nel regno vegetale ed animale, dotata delle più svariate e multiformi attività farmacologiche, che la fanno atta da un lato alla interpretazione di vari fenomeni morbosi, dall'altra ad importanti applicazioni di utilità diagnostica.

Tra le numerose proprietà farmacologiche, sia di ordine generale che locale, che la caratterizzano, emerge, come è noto, la sua azione locale ponfigena nelle applicazioni intradermiche sulla cute.

La formazione del ponfo istaminico, rilevata dapprima dall'Eppinger nel 1913, e indicata col nome di reazione urticarioide, è stata in seguito sostanzialmente studiata, nei suoi caratteri e nella sua genesi, da Lewis e collaboratori, donde è risultato il triplice ordine di fenomeni che la caratterizzano, costituenti appunto la cosidetta « risposta triplice » di Lewis: *arrossamento locale* intorno al punto d'iniezione, che compare circa 20 secondi dopo la

iniezione stessa; *alone rosso* o eritema riflesso, macchia diffusa di arrossamento, che compare alcuni secondi più tardi sul contorno del punto iniettato; infine *ponfo*, rilievo edematoso, che inizia uno o due minuti dopo la iniezione al centro e si va estendendo mano mano perifericamente nell'ambito dell'alone rosso.

Di recente intanto Klein (1931) ha richiamato l'attenzione su un altro fatto collegato alla formazione del ponfo istaminico, cioè la reazione colorata, che si svolge nell'ambito del ponfo per sostanze colorate contenute nel sangue circolante (*ponfo colorato*).

Già da Hoff e Leuwer (1926) era stato osservato, in ponfi di urticaria factitia, provocati da stimoli meccanici, la comparsa della reazione colorata nell'ambito dei rilievi urticarioidi, dopo iniezione endovenosa di sostanze coloranti (rosso Congo); e per la istamina stessa Ebbecke (1923) aveva rilevato, dopo iniezioni di Trypanblau, che i capillari cutanei sotto l'azione dell'istamina divengono abnormemente permeabili alla sostanza colorata, con comparsa di questa nell'ambito della reazione locale provocata dall'istamina.

Ma Klein ha in particolare studiato e utilizzato il fenomeno a scopo diagnostico, avendo osservato la reazione pigmentaria per azione della istamina intradermica in forme di ittero latente (*ponfo giallo istaminico*), quando ancora il pigmento biliare non ha impregnato di sè l'organismo tanto da comparire come ittero manifesto della pelle.

Anche questo fatto era stato già in precedenza osservato da Schurer, come fenomeno spontaneo di dermografismo itterico in pazienti affetti da urticaria factitia, da Hoffmann, da Neumann, da Bullack, da Strasburger. Schürer (1922) indicò il fenomeno col nome di « reazione xantomatosa » e Bullack (1921) lo descrisse come un fenomeno di colorazione simile a quella data da acido picrico, riferendolo ad azione linfagoga con imbibizione di bile.

La reazione xantomatosa fu quindi rilevata da Jadassohn (1923) come fenomeno provocato per azione di stimoli medicamentosi, in particolare determinato a mezzo della morfina: la iniezione intradermica di morfina, la cui attività eminentemente ponfigena sulla cute era stata già in precedenza indicata da Philippson, era atta a provocare, tanto durante la fase iniziale, quanto durante la fase di stato, quanto infine durante la fase terminale, di stati itterici, dei ponfi colorati in giallo, sempre della stessa tonalità ed intensità di colore, indipendentemente dal grado di colorazione itterica cutanea più o meno manifesta.

Klein, come si è detto, ha di recente messo questa reazione in rapporto specialmente all'attività dell'istamina, dando ad essa un definitivo significato diagnostico. Ecco come egli descrive la reazione: dopo uno o due minuti dalla istillazione intracutanea di 0,1-0,2 cc. di istamina, in pazienti subitterici o preitterici si osserva in primo tempo nella zona immediatamente circostante al punto di iniezione l'insorgenza di punticini gialli e più tardi di una macchia gialla al centro, finchè le singole zone confluiscono in una unica chiazza gialla intensa, estesa a tutto il ponfo ed alla maggior parte dell'alone iperemico. La colorazione gialla persiste più o meno a lungo, da un'ora ad un'ora e mezza e talora anche più, così che quando già il ponfo è del tutto scomparso, la colorazione gialla è ancora visibile sullo sfondo dell'alone rosso. La colorazione raggiunge la sua massima intensità 12-30 minuti dopo l'iniezione, dopo di che essa incomincia ad attenuarsi, per lo più

prima alla periferia, ma spesso anche al centro e, nell'ambito del ponfo stesso, cosicchè più tardi si osserva un anello giallo ben visibile sul contorno del ponfo, dove la colorazione del ponfo persiste più a lungo. Il fenomeno è dovuto secondo il Klein, all'arricchimento in bilirubina del liquido del ponfo, ciò che è dimostrato dalla comparazione della reazione cutanea istaminica con i dati delle reazioni diretta e indiretta di Van Der Berg e con i valori del dosaggio della bilirubina del siero di sangue, in pazienti con ittero manifesto o non. In questi ammalati si osserva che tutte le volte che la reazione istaminica è positiva si ha, a seconda della natura dell'ittero, o una reazione indiretta molto intensa o la comparsa di una reazione diretta pronta e evidente, e sempre un aumento della bilirubina nel siero di sangue. Così, « nell'ittero da stasi, per un aumento del tasso di bilirubina al di sopra di un milligrammo per cento e con prova diretta ed indiretta di Van Der Berg positive, la colorazione gialla del ponfo da istamina si può dimostrare con sicurezza. Nell'ittero dinamico egualmente la elevazione del tasso di bilirubina al di là di un milligrammo, a sola prova indiretta di Van Der Berg positiva, provoca una risposta nettamente positiva al ponfo istaminico (Klein). In genere è a ritenere, pur tenendo conto delle varianti del fattore individuale in conseguenza della diversa permeabilità dei capillari e delle alterazioni dei vasi provocate dall'ittero « che un aumento di bilirubina a valori di 0,7, 0,8 mmgr. per cento determina un ponfo istaminico positivo » (Klein).

Si osserva così che in pazienti con ittero manifesto si ha una accentuazione della colorazione gialla nelle zone cutanee direttamente sottoposte alla azione istaminica. In casi invece di ittero molto lieve, o di ittero assente, ma clinicamente latente, la zona di cute iniettata con istamina può assumere una reazione più nettamente e intensamente gialla, ovvero si può manifestare sulla cute normale una colorazione gialla evidente. Con questo mezzo molto semplice si riesce quindi a svelare, mediante la produzione di un ittero locale, la tendenza allo stato itterico, ovvero a prognosticare la comparsa di un ittero progrediente: « La prova del ponfo cutaneo da istamina ». è quindi di importanza clinica e diagnostica in tutte e due le forme di ittero, sia il meccanismo che il dinamico; esito positivo essa dà così anche nella stasi cardiaca derivata da insufficienza mitralica scompensata, più che in quella derivata da insufficienza aortica, poichè nella prima la lesione epatica è più evidente (fegato da stasi). Nelle forme di ittero latente in malattie del fegato e delle vie biliari, colelitiasi, cancro del fegato, fegato da stasi, ittero catarrale, nelle quali non è clinicamente dimostrata alcuna colorazione della cute e delle sclere, si può con questo mezzo prevedere il prossimo manifestarsi dell'ittero. Anche nell'ittero emolitico la prova è già positiva in un tempo in cui l'ittero è ancora clinicamente latente » (Klein).

Queste osservazioni sono state confermate da Adlersberg e Perutz (1931), i quali hanno visto che in casi di ittero da affezioni varie del fegato e delle vie biliari (da un lato casi di ittero da calcoli, ittero da neoplasia delle vie biliari: dall'altro ittero delle cirrosi epatiche e ittero semplice catarrale), come anche in casi di ittero emolitico, anche per lieve intensità dell'ittero stesso, si ha una manifesta colorazione gialla del liquido contenuto nel ponfo istaminico: questi autori mettono in rilievo il contenuto proteico dal liquido e la importanza che esso avrebbe per la fissazione della sostanza colorante.

ESPERIENZE PERSONALI (1).

Noi abbiamo osservato il fenomeno in riguardo alla reazione intradermica di istamina in 150 ammalati di svariate forme morbose, ricoverati nel nostro Istituto.

Le modalità di tecnica e di produzione del fenomeno sono esattamente quelle descritte dal Klein. A 0,1-0,2 cc. di cloridrato di istamina (Imido Roche; Hystamin-Lösung Meister-Lucius), iniettata intradermicamente nella pelle della regione deltoidea, a cui segue la consueta risposta triplice di Lewis, nei casi a reazione colorata positiva si osserva, dopo circa 10 minuti dalla reazione, la comparsa di una colorazione gialla, risultante dalla confluenza di zone e punti primitivamente colorati in giallo scuro; questa diviene poi sempre più intensa e occupa tutta la zona del ponfo e gran parte dell'alone iperemico, modellandosi in genere sulla sede ed estensione del ponfo stesso, in forma più o meno tondeggiante o a contorni irregolari, o di aspetto dendritico o tentacolare. La durata della colorazione è di circa un'ora e anche più, con un massimo d'intensità tra i 15' e i 30' e attenuazione quindi progressiva dal centro alla periferia. Il color giallo si mette meglio in evidenza, secondo il consiglio di Klein, stirando la cute ai lati del ponfo e comprimendo la zona di osservazione con un vetrino porta oggetti, il quale elimina l'afflusso iperemico e rende più evidente la colorazione del ponfo. La intensità di colorazione varia a secondo della importanza della forma itterica, con tonalità che vanno dal giallo chiaro al giallo limone e al giallo bruno. In genere le forme itteriche iperemolitiche hanno una tonalità più tenue di quelle da stasi, mentre i ponfi giallo bruni si osservano a preferenza negli itteri da stasi. Ciò fa riscontro alle osservazioni di Klein, secondo cui nell'ittero emolitico, pur avendosi dei ponfi nettamente positivi, la colorazione gialla è meno intensa che negli itteri da stasi; come anche a quelle di Adlesberg e Perutz, secondo i quali, in base alla diversa tonalità di colorazione del ponfo, si potrebbe fare una diagnosi differenziale dell'ittero.

In tutti i nostri casi furono contemporaneamente eseguite le prove di Van Der Berg e il dosaggio della bilirubina con metodo Van Der Berg sul siero di sangue. Nella più gran parte di essi si è in genere riscontrato una corrispondenza tra reazione pigmentaria reazione di Van Der Berg e contenuto bilirubinico del siero: a più elevato contenuto di bilirubina e rispettivamente più intense reazioni di Van Der Berg corrisponde più evidente colorazione del ponfo istaminico. Importa però notare come in alcuni rari casi questo rapporto è venuto a mancare o ad essere meno evidente, sia che di fronte a dei valori elevati di bilirubina si sia riscontrata una tenue colorazione gialla del ponfo (a preferenza nelle forme iperemolitiche), sia anche che di fronte a valori bassi di bilirubina si sia osservata una distinta reazione cromatica del ponfo stesso, (a preferenza nelle forme da stasi). Per il primo fenomeno si può forse pensare, come vedremo, a una minore capacità della sostanza colorante a fissarsi sulle proteine del liquido del ponfo: per l'altro invece, si è autorizzati a pensare a difetti proprii di tecnica della Van Der Berg, inerenti alla costituzione della bilirubina: è noto infatti, da studi recenti, che la bilirubina può essere variamente fissata alle proteine seriche, così che,

(1) Nelle ricerche sugli ammalati e nelle determinazioni di laboratorio ha collaborato l'allievo interno M. NASCINBENE.

per il trattamento coi reagenti di Van Der Berg, la frazione più fortemente fissata può non essere liberata (bilirubina assorbibile e bilirubina non assorbibile di Weltmann e Jost).

Prova del ponfo colorato istaminico.

Omettiamo, per brevità, di riferire in dettaglio le tabelle riguardanti la risposta colorata del ponfo istaminico, eseguita a confronto delle reazioni di Van Der Berg dirette e indirette e del dosaggio di bilirubina, sulla traccia dello schema originale del Klein. I risultati possono del resto essere assommati, ripartiti in vari gruppi, a seconda della loro negatività o della maggiore o minore positività.

I casi, come si è detto, sono stati in numero di 150, con 160 determinazioni, essendo state alcune volte ripetute le osservazioni, in forme a reazioni positive intense, in varie fasi di malattia.

In base alla risposta istaminica per la reazione cromatica, possiamo così distinguere i seguenti gruppi:

I.	Casi a reazione negativa (—)	N.	85
II.	Casi a reazione positiva debole (+) . . .	»	22
III.	Casi a reazione positiva media (+ +) . . .	»	17
IV.	Casi a reazione positiva forte (+ + +) . .	»	16
V.	Casi a reazione positiva intensa (+ + + +) .	»	20
			160

Gruppo I. — *Casi a reazione negativa.*

Riguardano forme morbose varie:

Infezioni generali (reumatismo articolare acuto, setticemia stafilococcica, febbre melitense, tifo addominale).

Forme dell'apparato respiratorio (pleuriti, broncopolmoniti e polmoniti, enfisema, stati asmatici, ascesso del polmone, tubercolosi polmonare).

Forme dell'apparato circolatorio (vizi valvolari, endocarditi, miocarditi in compenso o in scompenso).

Forme dell'apparato uropoietico (nefrite acuta e cronica).

Forme del sistema emopoietico (anemia secondaria, leucemia, linfogranuloma).

Forme addominali (tumore dell'intestino, gastrectasia, lesioni ulcerative gastriche e duodenali, appendicite, elmintiasi, peritonite).

Forme dell'apparato endocrino (lipomatosi, Basedow).

Forme dell'apparato locomotore (artriti acute, artropatie croniche).

Forme del sistema nervoso (emorragia meningea).

In tutte queste forme la reazione diretta di Van Der Berg è stata sempre negativa, la indiretta a volte negativa, più spesso però positiva, di intensità in genere piuttosto scarsa. I valori di *bilirubina* hanno oscillato da un minimo di 0,1 a un massima di 1,5 mmgr.

Il tipo di queste reazioni può essere così rappresentato:

Istamina —; Van Der Berg R. D. —, R. I. — o +; bilirubina media 0,8 mgr.

Gruppo II. — *Casi a reazione positiva debole.*

Riguardano:

Forme respiratorie (bronchiti, broncopolmoniti, pleuriti, asma bronchiale);

Forme cardiache (vizi valvolari mitralici);

Forme ematiche (porpora emorragica, splenomegalia in soggetto malarico, anemia perniciosa);

Forme renali (nefropatie subacute scompensate);

Forme addominali (ptosi, ulcera gastrica, neoplasia gastrica, cirrosi epatica);

Artropatie. (Artrite cronica deformante).

In tutti questi casi la *reazione diretta* di Van Der Berg è stata sempre negativa, mentre la reazione indiretta è stata invece costantemente positiva, con maggior o minor intensità. I *valori di bilirubina* sono andati da un minimo di mmgr. 1,5 %, fino ad un massimo di 8 mmgr. (in un caso di anemia perniciosa), con livelli però abitualmente intorno a mmgr. 1,8 %. Solo in due casi, all'infuori di quello già citato dell'anemia perniciosa, si osservano limiti più alti di questo, di mmgr. 2,1 in un caso di ptosi addominale in soggetto con vizio valvolare (stenosi mitralica associata a forma polmonare specifica a tendenza sclerosante) e di mmgr. 2,3 in un caso di nevrite dell'arto inferiore destro e bronchite cronica in un soggetto affetto da marasma senile. In due altri casi, all'opposto, troviamo poi dei valori anche inferiori del tasso bilirubinico, in un caso di gastrectasia da stenosi pilorica neoplastica (bilirubina mmgr. 0,7 %) e in un caso di cirrosi epatica (bilirubina mmgr. 0,6).

Se se ne tolgono queste due ultime eccezioni, si può pertanto ritenere che in genere *il valore di mmgr. 1,5 % di bilirubina* segna un limite medio tra reazioni positive e reazioni negative del ponfo istaminico, a tale valore potendosi a volte avere delle reazioni positive, ma più spesso reazioni negative. Questo tasso, da noi rilevato, è, come si vede, notevolmente più elevato da quello dato da Klein, il quale, come si sa, già per mmgr. 0,8-1 % di bilirubina a reazione diretta e indiretta positiva (forme da stasi) e per mmgr. 1-1,2 % a sola posizione indiretta positiva (forme emolitiche), ha trovato una risposta cromatica positiva del ponfo. Tipo di questa reazione: Istamina +; R. D. —; R. I ++++; Bilirubina 1,8.

GRUPPO III. — *Casi a reazione positiva media.*

Riguardano:

Emopatie (forma infettiva a tipo perniciosiforme);

Forme dell'apparato respiratorio (broncopolmonite e polmonite, tubercolosi miliare del polmone, pleurite essudativa);

Forme dell'apparato cardiovascolare (miocardite con o senza epatomegalia, vizio di cuore scompensato);

Affezioni addominali (appendicite con colecistite, ulcera duodenale, mesenterite specifica);

Lesioni epatobiliari (calcolosi biliare, angiocolecistite);

Forme renali (nefrite acuta).

In riguardo alla Van Der Berg, troviamo qui, in 8 casi solo reazione *positiva indiretta*, invece in altri 9 casi presente *tanto la reazione diretta*, in genere molto intensa, *quanto quella indiretta*, abitualmente ben evidente. I valori della bilirubina variano da mmgr. 1,8 % a mmgr. 3,2 % in media mmgr. 2,5 %.

Da parte della cute e delle mucose troviamo a volte assenza di ogni segno di ittero (7 casi), a volte subittero più o meno evidente (10 casi). Tipo di questa reazione: Istamina ++; R. D. — 0 +; R. I. ++; Bilirubina media 2,5; Cute — 0 +.

GRUPPO IV. — *Casi a reazione positiva forte.*

Riguardano forme di:

Miocardite con epatomegalia, nefrite ed epatite acuta, anemia perniciosa epatomegalica, appendicite, colecistite, polmonite, porpora emorragica, enterocolite con epatomegalia, stati di cirrosi o precirrosi epatica, forma neoplastica del fegato.

Per le reazioni di Van Der Berg in un solo caso (glomerulonefrite acuta, epatomegalia) fu trovata la sola reazione indiretta positiva nei rimanenti 15 casi invece furono trovate *positive tanto la reazione diretta che la indiretta.*

I valori di bilirubina vanno da mmgr. 2,3 % a mmgr. 5 %, in media mmgr. 3,65 %.

Per parte della cute e delle mucose troviamo in un minor numero di casi assenza di ogni segno di colorazione (4 casi) nei rimanenti 12 casi invece troviamo sempre subittero in genere abbastanza evidente. Il tipo di questa reazione è: Istamina +++; R. D. +; R. I. +++; Bilirubina 3,65; Cute + 0 —.

GRUPPO V. — *Casi a reazione positiva intensa.*

Riguardano forme di:

Epatite neoplastica, gastroenterite ed epatomegalia in bevitore, colecistite calcolosa, enterocolite epatomegalica, broncopolmonite, miocardite con epatomegalia, neoplasia della

cistifellea, neoplasia epatica, ptosi addominale in soggetto con forma specifica polmonare, pancardite in grave scompenso con epatomegalia, ittero infettivo.

Le prove di Van Der Berg *diretta ed indiretta* sono state qui *costantemente positive* e in genere abbastanza intense. I valori di bilirubina sono andati da mmgr. 3,3 % a mmgr. 7 %, in media mmgr. 5,15, in qualche caso con valori anche superiori al massimo del prisma di confronto del colorimetro di Autenrieth. Fa solo però eccezione il caso di ittero infettivo, in cui, di fronte a una reazione positiva intensa, si sono ottenute reazioni positive dirette ed indirette di Van Der Berg non molto accentuate, con valori di bilirubina di mmgr. 0,9 % (caso 160: istamina ++++; R. D. +; R. I. ++: bilirubina mmgr. 0,9 %.

Da parte della cute e delle mucose subittero più o meno manifesto, fino all'ittero conclamato.

Il tipo di questa reazione è: Istamina ++++; R. D. ++; R. I. +++; Bilirubina 5,15; Cute + 0 ++.

Se guardiamo ora, dopo quanto si è esposto, il complesso dei casi a reazione positiva e li consideriamo specialmente in rapporto alla differenziazione fra ittero statico e ittero dinamico di Hiymans Van Der Berg, o meglio alla differenza tra bilirubina da stasi e bilirubina funzionale di Lepenhe, troviamo che le reazioni più deboli alla istamina coincidono in genere con le forme di bilirubina funzionale, vale a dire che esse sono piuttosto espressioni di lesioni a tipo emolitico.

Al contrario le reazioni più intense all'istamina, con prove di Van Der Berg tanto dirette che indirette positive, coincidono in genere con le forme di bilirubina da stasi, vale a dire esse caratterizzano lesioni del tipo da ostruzione delle vie biliari. Non si può però stabilire, per i nostri dati, alcun rapporto con la affermazione del Klein, che l'istituirsi della colorazione gialla del ponfo richieda un più alto grado di contenuto in bilirubina nelle forme di ittero dinamico a confronto di quello statico, secondo si è già ricordato che questo Autore assegna il limite di bilirubina tra mmgr. 0,8 e 1% per la comparsa del ponfo colorato dell'ittero da stasi e quello invece di mmgr. 1,2%, vale a dire alla concentrazione di bilirubina di 1:100.000, per la comparsa della reazione cromatica del ponfo nell'ittero dinamico. I nostri risultati mostrano che in via generale la reazione delle forme funzionali coincide in prevalenza con scarsi aumenti del valore della bilirubina, mentre quella delle forme da stasi coincide piuttosto con i valori più elevati di aumento di bilirubina; ciò che del resto è anche in armonia con le osservazioni di Hiymans Van Der Berg e Lepenhe stessi *senza che però a questo criterio si possa dare un valore assoluto.* Meglio invece si accordano con la osservazione del Klein che la colorazione gialla del ponfo istaminico è meno intensa delle forme emolitiche che nelle forme da stasi; e con la affermazione di Adlersberg e Perutz che la bilirubina dell'ittero emolitico è meno « ponfofila » di quella dell'ittero meccanico, come se la bilirubina funzionale abbia una minore capacità di essere assorbita e fissarsi sulle proteine del ponfo della bilirubina da stasi: secondo questi due ultimi Autori infatti l'ittero meccanico, anche per poca intensità di esso, determina sempre una visibile colorazione gialla del liquido albuminoso contenuto nel ponfo, a confronto dei casi di ittero emolitico di uguale intensità, così che, date le differenze tra le due bilirubine, la diretta e la indiretta, « la prova del ponfo istaminico può costituire un ulteriore segno diagnostico differenziale di queste due forme di ittero » (Adlersberg e Perutz).

Possiamo intanto, dall'analisi di questi risultati, ricavare il notevole va-

lore clinico della prova del ponfo istaminico, per la sua positività sia nelle lesioni interessanti in via diretta o indiretta il fegato con conseguente iperbilinemia, sia nelle lesioni con iperemolisi e aumento della bilirubina nel sangue. Essa ha evidentemente un notevole valore semeiologico per la dimostrazione degli stati preitterici o subitterici, sebbene non particolarmente diretta al riconoscimento di uno stato morboso particolare. La maggiore o minore intensità di essa però può orientarci nella differenziazione tra forme emolitiche e forme a compartecipazione epatica, quando sia convenientemente corredata dalle altre prove, le reazioni diretta e indiretta di Van Der Berg e il dosaggio della bilirubina nel siero di sangue.

Se ti tien conto poi dei risultati da noi ottenuti e delle forme a volte discordanti per reazione istaminica da una parte e tasso di bilirubina dall'altro, si può ben convenire con Ekenstam che la prova del Klein non può sostituire il metodo ordinario della determinazione della bilirubina nel sangue da poter essere raccomandata da sola per gli usi della pratica. Solo dal complesso di tutti i vari dati già indicati, infatti si possono trarre convenienti delucidazioni sulle diverse forme morbose e sui vari fattori in esse partecipanti.

In definitiva si può concludere:

I) Che la prova del ponfo istaminico intradermico da istamina costituisce un utile segno a scopo clinico a svelare stati di subittero e di preittero in tutte e due i gruppi morbosi, quelli da ipermolisi e quelli da lesioni delle vie epatiche. In questi ultimi il ponfo istaminico si dimostra generalmente più intenso che nei primi.

II) La comparsa del ponfo colorato istaminico è condizionato da un aumento della bilirubina intorno al valore limite di mmgr. 1,5 %. In rari casi si rilevano delle eccezioni, non essendovi adeguata corrispondenza tra aumento della bilirubina e comparsa del ponfo cromatico, sia che la bilirubina dimostri valori più alti rispetto a valori limiti del ponfo, sia che essa presenti dei valori più bassi a confronto della comparsa della intensità della reazione colorata del ponfo.

III) La reazione colorata istaminica trae maggior valore quando sia unita alle reazioni di Van Der Berg e al dosaggio della bilirubina, dal complesso delle tre prove traendosi appropriate indicazioni cliniche per il giudizio sulla importanza e sulla genesi della forma itterica o preitterica esistente nelle varie forme morbose.

Parte II. — Interpretazione del meccanismo di formazione del ponfo colorato alla istamina intradermica.

Il fenomeno della reazione cromatica del ponfo istaminico, in apparenza così semplice e di agevole applicazione pratica, sopratutto per la dimostrazione degli itteri in periodo di latenza, si presenta invero alquanto oscuro e complesso in riguardo alla sua genesi.

Klein ritiene che il ponfo colorato trovi la sua spiegazione nelle condizioni stesse di alterazione della permeabilità dei più piccoli vasi, secondo i fatti messi in rilievo da Lewis per la formazione del ponfo istaminico, e che la ipercolorazione di esso sia determinata dal passaggio di sostanza colorante biliare in maggior quantità attraverso la parete vasale alterata e quindi un arricchimento in bilirubina del liquido contenuto nel ponfo. Si tratta quindi

in questo fenomeno non solo di una pura immissione nel ponfo di plasma contenente bilirubina, ma anche di un aumentato passaggio di essa, in conseguenza dell'aumentata permeabilità capillare, e di un accumulo fuori dei vasi, nell'ambito dei tessuti cutanei sottoposti all'azione istaminica. In questo senso depone, secondo il Klein, la corrispondenza tra aumento di bilirubina nel sangue e colorazione del ponfo in pazienti con ittero latente; la colorazione molto più evidente del ponfo istaminico, a confronto di ponfi provocati con siero o plasma di un paziente itterico; la colorazione che si ottiene assorbendo con una striscia di carta da filtro una goccia di liquido ricavato dal ponfo istaminico, che è sempre più intensa di quello ottenuto assorbendo una goccia del plasma sanguigno dello stesso paziente; la intensità massima di rilievo del ponfo istaminico e del suo alone, che viene raggiunta già 5-8 minuti dopo la iniezione, mentre la colorazione del ponfo stesso è più tardiva, dopo 12-20 minuti, e raggiunge la massima intensità quando già il ponfo è giunto alla sua massima espressione, così che non vi è più alcuna trasudazione di plasma o per meglio dire il plasma del ponfo non subisce più alcun aumento; la intensità della colorazione, che si osserva anzitutto nell'ambito dell'alone rosso e non già in quello del ponfo e la maggiore persistenza di esso nel primo anzichè nel secondo; infine il fatto che, comprimendo la zona cutanea cointeressata nella reazione triplice ed eliminando l'afflusso iperemico dal campo di essa, la colorazione gialla appare più intensa.

Adlersberg e Perutz, a meglio delucidare la genesi del fenomeno, hanno comparato il ponfo istaminico con quello determinato da sostanze a tipo proteico (Aolan) (1) o di derivazione proteica (peptone), e da sostanze alcaloidi ad azione eminentemente vascolare, sia sanguigna (caffeina), che linfatica (morfina).

In *prove sperimentali* sugli animali, in conigli iniettati con *rosso Congo*, essi hanno trovato il massimo d'intensità di colorazione rossa nel ponfo instaminico, intensità media nel ponfo da aolan, colorazione minima nel ponfo da morfina, infine reazione negativa per la caffeina e per la soluzione fisiologica. Risultati negativi essi invece hanno ottenuto per tutte le sostanze, dopo iniezione endovenosa di *fuxina acida.*

In *prove cliniche*, in pazienti artificialmente iniettati con *rosso Congo* intravenoso, hanno trovato una colorazione rossa più intensa per la istamina e per la morfina (+ + + +) con perfetta eguaglianza nella intensità di reazione delle due sostanze; reazione di grado più tenue per l'aolan e il peptone (+ +), anche qui le due sostanze mostrando tra loro perfetta identità; infine reazioni del tutto negative per la caffeina e per la soluzione fisiologica. In 11 casi di ittero, in pazienti con tutte e tre le forme di ittero (meccanico; da lesioni parenchimatose; emolitico) trovarono le seguenti gradazioni: istamina e morfina + + + +; peptone e aolan + +; adrenalina da + a + +; pituitrina e siero del paziente stesso +; caffeina e soluzione fisiologica Φ : dunque qui le reazioni più intense furono osservate *per l'istamina e la morfina,* con esatta identità di comportamento delle due sostanze.

Dal complesso di questi risultati, i due AA. ritengono che « la comparsa della sostanza colorante è essezialmente legata alla presenza di sostanze proteiche nel ponfo, laddove il principio è sempre identico, sia che queste so-

(1) L'aolan è un preparato di lattalbumina priva di tossine

stanze siano iniettate passivamente, sia che essi derivino da fatti di trasudazione o essudazione (istamina) o da afflusso dalle vie linfatiche (morfina). Le differenze di intensità di colorazione per le varie sostanze vengono spiegate con la varia concentrazione delle sostanze proteiche nei ponfi ed in parte con la natura chimica delle sostanze proteiche stesse, poichè quelle che derivano da apporto primario (aolan, peptone), sono certo differenti da quelle provocate in via secondaria per la stimolazione a tipo essudativo (istamina) o linfagogo (morfina): sono verisimilmente queste ultime due che possiedono una più forte affinità per la sostanza colorante ». Si noti che gli AA. non fanno distinzione tra aolan, di costituzione proteica, e peptone, prodotto di degradazione della sostanza proteica.

In riguardo alle prove sperimentali sugli animali, per le differenze notate tra la positività delle prove con rosso Congo e la negatività delle prove con fuxina acida, si può ritenere, secondo gli AA., che non tutte le sostanze coloranti sono assorbite dalla frazione proteica dei ponfi e, in queste circostanze, essi pensano che il fatto si possa forse riportare alla differenziazione, fatta da Brughsch e Horsters, tra Syncholicum e Synurycum, appartenendo il rosso Congo alle sostanze syncholica e la fuxina acida alle sostanze synurica, rispettivamente epatotrope e nefrotrope.

In complesso Adlersberg e Perutz pensano che il fenomeno cromatico sia dipendente da due fattori fondamentali: 1) il carattere e la natura fisico-chimica della sostanza colorante (syncolica e synurica); 2) il carattere e la costituzione del ponfo intracutaneo (sostanze proteiche di apporto primario o di derivazione secondaria). Da ciò si può ricavare che nei ponfi colorati delle forme itteriche il fenomeno è pure in rapporto alla presenza di sostanze proteiche nel ponfo e all'assorbimento da parte di esse di bilirubina: così la maggior intensità di colorazione gialla per l'istamina e la morfina è legata rispettivamente alla stimolazione essudativa o linfagoga, la intensità minore per l'aolan e il peptone e il siero proprio del paziente alla presenza di sostanze di apporto, la intensità più debole per l'adrenalina e la pituitrina alla capacità linfagoga debole di queste sostanze; la risposta negativa alla istillazione di soluzione fisiologica e di caffeina sarebbe poi dovuta al fatto che queste sostanze non provocano un arricchimento di corpi proteici e in conseguenza di sostanze coloranti. « Questi studi stabiliscono, a confronto dei dati sperimentali con rosso congo, negli animali e nell'uomo, che la bilirubina viene accumulata nell'albumina del ponfo. L'arricchimento in sostanze coloranti dipende negli itterici dalla concentrazione di bilirubina nel sangue, rispettivamente nel liquido incellulare ed al contenuto in sostanza proteica del ponfo, per azione di sostanze le quali agiscono in senso linfagogo e di corpi i quali provocano un'essudazione. Queste sostanze quindi, per via dei linfatici o per via del sistema dei vasi sanguigni (morfina e istamina), attivano un accumulo di liquido ricco di sostanze proteiche nel ponfo e provocano il più forte arricchimento in sostanze coloranti » (Adlersberg e Perutz).

Contributo personale.

Anche noi abbiamo confrontato il ponfo istaminico con quello di varie altre sostanze, per vedere se la colorazione del ponfo si svolga in rapporto a qualche fattore di ordine generale o speciale, riguardante da un lato le co-

stanti fisico-chimiche dei liquidi organici, osmosi (iper- e ipotonia), reazione attuale del mezzo (pH al lato acido e al lato alcalino), equilibrio jonico salino (anioni e cationi); dall'altro l'azione medicamentosa di sostanze farmacodinamiche, appartenenti o meno al gruppo degli alcaloidi, azione sui vasi sanguigna (vasodilatatori) e sui vasi linfatici (linfagoga), azioni più o meno vicine a quelle dell'istamina.

Prima di passare alla disamina dei nostri risultati, è opportuno far menzione di alcune ricerche analoghe, fatte in precedenza da altri AA., sulle reazioni farmacodinamiche, in correlazione essenzialmente alla formazione del ponfo: fondamentalmente la genesi della reazione cromatica è strettamente collegata alla genesi del ponfo stesso.

Lo studio delle reazioni farmacodinamiche e la loro azione in rapporto alla sensibilità della parete vasale risale a Heger, il quale, indagando l'attività degli alcaloidi sulle pareti dei capillari, stabilì che la loro fondamentale azione era nella modificazione rapida della permeabilità delle cellule delle pareti vasali. Questa modificata permeabilità delle pareti vasali in senso lato fu quindi considerata elemento base delle reazioni farmacodinamiche intradermiche, sia come fenomeno reattivo vasale semplice (Kreilich), sia come fenomeno infiammatorio (Merklen). Altri Autori dettero invece fondamentale importanza alla reazione linfagoga (Phylippson, Török, Wolf e Eisner). Phylippson così mise in rilievo la « reazione urticarioide » della morfina, interpretandola come una reazione linfagoga. Török e Hari, dallo studio di molte sostanze alcaloidi, giunsero anche essi alla conclusione di un'azione eminentemente linfagoga nelle reazioni ponfigene, osservando che il siero del ponfo è ricco in proteine, con il carattere più di un liquido infiammatorio che di un trasudato. Un altro elemento fu rilevato da Gilchrist il quale nella genesi dell'edema locale dette importanza alle modificazioni del tessuto connettivo e delle cellule fisse dei tessuti.

Uno studio ampio sulle « reazioni endermiche » farmacodinamiche fu quindi fatto da Sollmann e Pilcher (1917), i quali esclusero che praticamente avessero importanza nella produzione dell'edema locale gli acidi, gli alcali e i sali; poichè tali sostanze si dimostrarono indifferenti rispetto a queste reazioni, così da eliminare il concetto della possibilità di eventuali modificazioni nell'idratazione locale dei tessuti. Essi ritennero quindi che la più importante circostanza che poteva sembrare aver valore nella genesi del fenomeno era la turba vascolare, in particolare l'aumento della permeabilità dei capillari e dei vasi linfatici.

Lavori anche più ampi e sistematici sulle reazioni cutanee e farmacodinamiche furono poi fatti in epoca più recente dalle Scuole di Gröer e Lemberg e di Pirquet di Vienna. Non vanno dimenticati in rapporto a questi studi anche le osservazioni di Ascoli e Fagiuoli che li hanno preceduti e ne hanno avuto, in massima, conferma.

Gröer ed Hecht (1923) hanno studiato le reazioni vasocostrittive (adrenalina, estratto ipofisario, efedrina, ergotossina ed altre); le reazioni vasodilatatrici (caffeina e canfora); infine le reazioni linfagoghe (morfina e derivati, atropina, pilocarpina, fisostigmina, cocaina, stricnina, nicotina, aconitina, efedrina, ergotossina, come sostanze del gruppo alcaloide: latte di vacca, caseina peptone, estratti di organi e prodotti ed estratti batterici, come sostanze del gruppo proteico, prodotti di scissione proteica e substrati biologici); solu-

zione fisiologica come sostanza dissociata; da ultimo sostante diverse quali veronal, novatophan, etolo, cloridrato di colina). Di tutte queste sostanze, di cui i principali esponenti per ogni gruppo sono rispettivamente la adrenalina per le sostanze vasocostrittrici, la caffeina per le sostanze vasodilatatrici e la morfina per le sostanze linfagoghe, con reazioni ad ognuna caratteristica, l'attività massima ponfoformativa spetta alle sostanze linfagoghe. Sotto la loro azione si ha una aumentata produzione locale di linfa e si costituisce la « dermoreazione linfagoga », di cui il ponfo è l'espressione clinica, mentre l'alone rosso è segno di aumentato afflusso vasale; il fenomeno si può, secondo gli autori, considerare come una « allergia locale linfagoga » analogamente alle reazioni di ordine generale di questo tipo. Le più attive sostanze linfagoghe cutanee sono la morfina e il peptone. È importante l'osservazione fatta poi da questi AA. che la azione linfagoga non coincide con la azione vascolare, spesso i due fatti sono tra loro antagonisti e generano anche delle complicate interferenze.

In un'altra serie di esperienze, Hecht e Wagner (1923) hanno indagato i fondamenti fisico-chimici delle reazioni intradermiche. Così l'azione dell'acqua distillata e di cloruro di sodio in concentrazioni differenti; quella di cationi semplici e complessi e di anioni varî; quella di alcuni sali metallici semplici; quella di sostanze indissociate; infine quella di alcuni joni H (HCl) e joni OH (NaOH) e di soluzioni tampone, di borati secondo Sörensen per il lato alcalino e di fosfati e di acetati per il lato acido, da soli o anche in combinazione con soluzione fisiologica ipo-, iso- e ipertonica. Dallo studio di questi vari elementi, gli AA. ricavarono che: 1) azione irritativa sui tessuti svolgono l'acqua distillata e le soluzioni a più forte concentrazione, con tutti i gradi intermedi di passaggio. 2) Dei cationi, i metalli alcalino terrosi sono più attivi che gli alcalini. 3) Degli anioni, gli alogeni dimostrano scarsa influenza, la quale va in genere aumentando con l'aumento del peso atomico; gli anioni ordinari mostrano dal canto loro una certa azione specifica. 4) I sali dei metalli pesanti, ad eccezione del manganese, apportano necrosi. 5) Scarsa azione mostrano i non elettroliti (glucosio, ecc.). 6) Per gli joni H e OH, le soluzioni alcaline mostrano reazioni scarse e fugaci, mentre le acide danno ponfi dendritici e persistenti; analogamente le soluzioni tamponi di borato danno scarse reazioni, mentre le soluzioni di fosfati ed acetati danno reazioni evidenti a ramificazioni dendritiche e cospicuo alone rosso.

In complesso Hecht e Wagner ricavano che, per quanto riguarda le costanti fisico-chimiche, bisogna riconoscere un'azione nelle reazioni ponfigene cutanee principalmente alla ipotonia e alla acidità del mezzo ambiente.

Considerando ora in particolare *l'istamina*, ricorderemo che gli studi fondamentali di Dale e Richards hanno indicato la sua azione squisitamente vasodilatatrice, la quale concerne i più piccoli vasi (arteriole precapillari e capillari) e si accompagna, secondo Dale e Laidlaw, ad aumentata permeabilità dell'endotelio vasale, onde il plasma fuoriesce dai vasi, risultandone un ispessimento del sangue Hashimoto) con la caratteristica concentrazione delle emazie (Flatow e Huttel). Dale e Laidlaw hanno interpretato la aumentata permeabilità dell'endotelio capillare come derivata dall'azione diretta dell'istamina.

La azione eminentemente vasale di questa sostanza è pertanto messa in speciale rilievo dalla sua attività reattiva vascolare, vale a dire dalla formazione del ponfo cutaneo, come è stato stabilito dagli studi di Eppinger e Guttmann, di Pilcher e Sollmann, di Ebbecke, di Schenk, di Heubner, di Krogh, e specialmente di Lewis e Grant, ai quali è dovuto lo studio della reazione triplice. Lewis ha dato appunto, in questa reazione, la massima importanza alla dilatazione dei più piccoli vasi, e per la formazione del ponfo in particolare alla alterata permeabilità della parete vasale, a cui spesso si associa fuoriuscita di liquido delle vie linfatiche (Lewis, Heubner). Il ponfo istaminico dimostra un caratteristico aumento nel contenuto proteico (circa 70-80% delle albumine del siero di sangue), ciò che è prova delle alterazioni di permeabilità dell'endotelio vasale.

*
* *

Riguardando ora i risultati delle nostre ricerche sulla genesi particolare del ponfo colorato, si ricavano le seguenti osservazioni:

1) In riguardo alla *concentrazione osmotica* abbiamo usato *l'acqua distillata e le basse concentrazioni clorosodiche* (0,5-0,25%) per il lato ipotonico, la *soluzione clorosodica* 1-2% per il lato ipertonico, a confronto della comune *soluzione fisiologica* 0,85%. In contrasto con gli AA. precedenti (Klein, Adlersberg e Perutz), noi abbiamo trovato in vasi casi, in cui sempre si osservava una colorazione intensa all'istamina, una più o meno evidente colorazione gialla di tutti i ponfi clorosodici, indipendentemente dalle loro concentrazioni, sebbene più evidente in genere per i ponfi da soluzione ipotonica e isotonica. In qualche caso, si è poi anche osservato suffusione giallastra anche all'acqua distillata.

Sembra da queste osservazioni poter dedurre che minima, o quasi nulla importanza si debba attribuire al fattore osmotico, poichè come si rileva dalle risposte alle varie soluzioni saline la reattività cromatica sembra doversi ritenere legata, piuttosto che alla concentrazione del sale, all'attività ionica di esso. Questo sembra anche risultare dal fatto che con soluzione fortemente concentrata di glucosio (30 %) non si è mai osservato alcun ponfo colorato.

In riguardo all'azione *jonica del mezzo* abbiamo sperimentato il *bicarbonato di sodio* 1‰ per la reazione alcalina, *l'acido acetico* 1‰ per la reazione acida. Mentre la reazione cromatica è stata costantemente negativa alla iniezione intracutanea della soluzione alcalina, in vari casi invece, sempre a confronto di reazione istaminica manifesta, si è ottenuta una positività evidente con la soluzione acetica.

In armonia quindi ai risultato di Hecht e Wagner per la formazione del ponfo, sembra che anche per la fase cromatica di esso si debba dare una certa importanza alla attività ionica legata essenzialmente agli H joni. Questo sembra risultare anche dalla comparazione del pH osservato nelle varie sostanze farmacodinamiche, da cui si può verisimilmente dedurre che gli H joni sono un componente non trascurabile nella genesi della reazione colorata: Nella maggior parte di quelle sostanze infatti che hanno dato il ponfo cromatico (istamina, acetilcolina e colina, morfina, ecc.) la reazione attuale era sempre volta al lato acido, mentre in tutte le sostanze a reazione

alcalina (caffeina, stenosan, ecc.), il ponfo è rimasto abitualmente incolore. Qualche eccezione si è osservato invero nella assenza di reazione anche in sostanze a pH basso (efedralina, ipofisina) e viceversa nella presenza di reazione in sostanza a pH elevato neutro o alcalino (atropina, soluzione clorosodica): ma questo può forse bene interpretarsi nel senso di un intervento di altri fattori, che possono coadiuvare o impedire e comunque modificare lo svolgersi del fenomeno stesso. Con la importanza della fase acida si può probabilmente collegare anche il fatto osservato da Atzler e Lehmann, che per piccoli spostamenti delle reazioni dei liquidi provocati dai prodotti acidi del ricambio si origina una dilatazione dei vasi, nel che essi vedono il meccanismo essenziale di regolazione dei vasi stessi.

3) Per *l'azione degli joni salini* abbiamo osservato la influenza delle iniezioni intradermiche *di gluconato di calcio;* questo preparato ci ha dato risultati completamente negativi. Anche il *carbonato di sodio*, se lo si vuol considerare sotto questo punto di vista, dà risultati costantemente negativi. Solo per il *cloruro di sodio*, la cui azione può essere anche legata ad attività jonica, si può forse ritenere che le reazioni possono dipendere dall'anione Cl, e da ciò dedurre, se si tiene presente il lavoro di Hecht e Wagner, che mentre i cationi non hanno nessuna influenza, gli anioni invece possono avere qualche importanza così nella formazione del ponfo che nella ipercolorazione di esso. Sono anche a tale proposito da tenere presenti i dati di Gramenitzki (1927) il quale ha messo in evidenza la influenza vasodilatatrice dei sali di Na in vari animali, di fronte all'azione nettamente vasocostrittrice dei sali di Ca e sopratutto dei sali di K.

Per il cloruro di sodio in particolare non va anche dimenticato che fa parte delle sostanze linfagoghe del gruppo II d'Heidenheim. È evidente quindi che non possiamo nell'azione di queste sostanze attenerci a fattori schematici unilaterali e che ricerche più ampie ed estese, con joni salini complessi e semplici occorrono a delucidare elementi di tanto interesse.

4) Per le *sostanze cristalloidi indissociate*, si è già visto che il *glucosio* dà reazioni costantemente negative. Il glucosio quindi nelle nostre esperienze non mostra alcuna attività nè come sostanza, nè come fattore di concentrazione osmotica del mezzo.

5) Abbiamo infine osservato l'azione di varie *sostanze farmacologiche*, appartenenti per la maggior parte al gruppo alcaloide, e aventi da un lato analogia di azione con l'istamina (colina e acetilcolina) o dotate di azione eminentemente vasomotoria (pituitrina, efedrina, caffeina, nitrito di sodio) o di azione linfagoga (morfina, atropina).

La *colina* (cloridrato di colina, Biocholine di « Robert e Carrière ») e l'*acetilcolina* (cloruro di acetilcolina « Roche »), per le quali sono stati messi in rilievo dal Dale le analogie di azione con l'istamina, hanno dato abitualmente reazioni positive, laddove il ponfo istaminico assumeva una netta colorazione gialla, ma con un'intensità sempre minore di questo.

L'estratto ipofisario posteriore (ipofisina Hoechst) che è dotata di azione intensamente vasocostrittrice, ma che conterrebbe istamina come principio attivo, secondo Abel e Kubota, o meglio, secondo Sharpey-Schafer e collaboratori, sarebbe costituito di due sostanze diversamente attive, il « principio pressore », ipertensivo, e il « principio depressore » ipotensivo, delle

quali l'ultimo è verisimilmente identico con la istamina (Hogben e Schlapp; Sharpey-Schäffer e Mac Donald) ha dato a noi risultati completamente negativi, con formazione di un ponfo biancastro, irregolare e serpiginoso, caratteristico di questa sostanza, mai però a reazione colorata. I nostri risultati sono qui in contrasto con quelli ottenuti da Adlersberg e Perutz, a cui la pituitrina (Pituisan Sanabo) ha dato risultati positivi. Va ricordato a tal proposito che i vari preparati possono notevolmente differire fra loro, in base ai metodi di preparazione, potendo contenere istamina o esserne del tutto privi.

La *efedrina* (Efedralina Merk), che associa l'azione della *efetonina* (cloridrato di feniletilaminopropanolo) con quella della *paranefrina* (estratto di ghiandola surrenale), sostanza anche essa ad azione vasocostrittiva, ci ha dato dei ponfi rosei, senza alcuna reazione colorata.

La *caffeina* (soluzione di caffeina 25% con benzoato di sodio) usata da noi per la sua azione vasodilatatrice, e che dà un caratteristico ponfo rosso a punto emorragico centrale, circondato da un anello anemico dovuto a vasocostrizione periferica (Gröer e Hecht) ha dato a noi, come ad Adlersberg e Perutz, risultati costantemente negativi. A questi dati si contrappone il dato di Gröer e Hecht, che questa sostanza avrebbe anche in parte azione linfagoga, poichè essi osservarono in un paziente itterico, per l'azione della caffeina, un aumento della colorazione gialla al punto della iniezione, rilevabile alla pressione digitale sul ponfo in modo da eliminare il fattore iperemico. Non sappiamo come questi fatti si possono conciliare: va però tenuto presente che nei preparati da noi usati, come quelli usati da Adlesberg e Perutz, la presenze del sale alcalino, il benzoato di sodio può aver in qualche modo disturbato l'azione propria della caffeina.

Infine il *nitrito di sodio* (Stenosan Erba, soluzione 5 %) sostanza ad azione nettamente vasodilatatrice generale e locale ha dato anch'essa un ponfo arrossato con punto emorragico centrale, senza alcun arricchimento pigmentario.

Per quanto riguarda la *morfina* (cloridrato di morfina all'1 %), questa sostanza ha dato sempre reazioni nettamente positive, esattamente comparabili per intensità e carattere, modo e tempo di insorgenza e decorso, a quelle dell'istamina. In tutti i casi da noi osservati non si è mai avuto alcuna deviazione alla regola di costante identità di azione delle due sostanze nelle applicazioni intracutanee: solo da notare che il ponfo da morfina mostra in genere una tonalità di colore leggermente più scura che quello da istamina.

L'*atropina* (solfato neutro di atropina 1‰) coincide anch'essa nella positività con la reazione positiva da istamina e morfina, ma con intensità di colorazione sempre minore di queste due sostanze. Se, come sostanza farmacologica, si vuol avvicinare l'atropina alla morfina, si può, in linea di confronto, affermare che l'atropina sta alla morfina come la colina e l'acetilcolina stanno alla istamina.

Uno sguardo d'insieme ai risultati complessivi dello studio di queste sostanze mostra quindi identità di risposta dell'istamina e della morfina, a cui seguono con minor grado d'intensità la colina, l'acetilcolina e l'atropina. Le altre sostanze invece, ad azione tipicamente vasomotoria, ipofisina,

efedralina, caffeina, nitrito di sodio, non hanno dato alcun risultato, e si son dimostrate del tutto inattive nella reazione cromatica del ponfo.

Per questi risultati va fatta la sola riserva che, a parte la composizione di speciale di ogni sostanza, la combinazione medicamentosa e la natura dell'eccipiente possono avere qualche importanza. Importanza egualmente può avere la variazione di concentrazione delle sostanze stesse nelle soluzioni, come è stato messo in rilievo da Fischer, in particolare per le modificazioni del sistema capillare: questo ultimo fattore crediamo peraltro che qui abbia valore solo secondario, anche perchè le due principali sostanze che dimostrano reazione cromatica, la istamina e la morfina agiscono a concentrazioni minime.

Discussione e conclusione.

Dalla somma delle osservazioni di Klein, di Adlersberg e Perutz e delle nostre risulta evidente che *la istamina* è la sostanza da cui spetta in modo preminente la attività cromatica del ponfo cutaneo. Accanto ad essa *la morfina* dimostra esattamente lo stesso valore, se se ne toglie i casi sperimentali, per iniezioni di rosso Congo in conigli, in cui le due relazioni hanno dimostrato intensità disuguali; anche per Adlersberg e Perutz peraltro nelle prove cliniche i risultati sono sempre stati del tutto concordanti.

Dei vari elementi intanto che hanno valore nella genesi del fenomeno, non si può negare che una certa importanza sia da riconoscere ai fattori fisico-chimici. La concentrazione osmotica, in particolare nella sua fase ipotonica, e sopratutto la reazione jonica del mezzo in senso acido sembrano esercitare, almeno in parte, la loro influenza. Questa è riconosciuto, oltre che dal lavoro di Hecht e Wagner per la formazione del ponfo, anche da quello di Hoff e Leuwer ricordati, in rapporto alla permabilità dei capillari. Anche agli joni salini e forse in particolare agli anioni si può attribuire una certa influenza. Epperò il materiale da noi osservato è troppo esiguo da permetterci conclusioni sicure.

A questi fattori di ordine generico, altri però, verisimilmente attinenti alla speciale natura chimica delle sostanze adoperate, danno al fenomeno un significato particolare, sopratutto per quel che riguarda la istamina e la morfina. Abbiamo già detto che Klein pensa essenzialmente all'aumentata permeabilità dei più piccoli vasi per azione dell'istamina, che permette l'arricchimento del liquido del ponfo in sostanze coloranti provenienti dalla corrente sanguigna. Adlersberg e Perutz invece, dal fatto che nessuna colorazione si osserva nel ponfo da caffeina, sostanza vasodilatatrice, mentre una visibile colorazione gialla si ha colla pituitrina e con la adrenalina, sostanze vasali ad attività eminentemente vasocostrittrici, ritengono che il fattore vasale non abbia un'importanza veramente fondamentale nella origine del ponfo colorato; essi sembrano, dal fatto della corrispondenza tra la istamina, sostanza ad attività essudativa e la morfina, sostanza ad attività eminentemente linfagoga, piuttosto inclini ad ammettere un componente di rilievo in rapporto alla attività linfagoga, per la fuoriuscita della sostanza colorante e assorbimento di queste per parte delle sostanze proteiche contenute nel ponfo.

Per conto nostro riteniamo innegabile l'intervento del *fattore vasale* poichè per la istamina in particolare, è stato già messo in rilievo dagli studi

di Lewis la importanza fondamentale dell'attività vasodilatatrice e modificatrice dell'endotelio vasale proprio a questa sostanza. Ad esso riconoscono anche importanza preminente i recenti studî del Flarer sulle reazioni ponfigene e specialmente in riguardo alla istamina. Esso si accorda bene col passaggio della sostanza colorante dalla corrente sanguigna nel liquido del ponfo attraverso le pareti vasali modificate: l'assenza della reazione ad altre sostanze vasodilatatrici, tipo caffeine e nitrito di sodio, non può invero infirmarne il valore, poichè l'azione di queste sostanze non si può verisimilmente paragonare all'azione dell'istamina, la quale, come si è detto, esercita la propria azione sul sistema dei più piccoli vasi, arteriole precapillari e capillari (Harmer e Harris; Weis, Ellis e Robb). D'altro canto va anche notato che alcuni fattori fisico-chimici, i quali mostrano una certa influenza sulla reazione colorata, come gli H joni e gli anioni, agiscono anche sui vasi in senso dilatante, e che la morfina stessa provoca una vasodilatazione dei vasi sanguigni. Notevole è anche a tale proposito la opinione di Viale, secondo cui in senso antagonista agiscono sul calibro dei capillari il bicarbonato di sodio e l'anidride carbonica, quest'ultima mostrando, secondo gli antichi studi del Severini, una azione dilatante sui capillari. Si può anche qui opportunamente far menzione delle osservazioni di Manegold e Hofmann, che, saggiando l'azione di sostanze a tipo elettrolito e non elettrolito sul sistema capillare, sono giunti alla conclusione che l'NaCl ($NaCl—CaCl^2$) e l'idrocloruro di morfina aumentano la *permeabilità specifica* della parete capillare; mentre l'idrocloruro di chinino i sali di caffeina e l'urea la diminuiscono.

Una obbiezione alla importanza della vasodilatazione viene dalla reazione positiva all'adrenalina e alla pituitrina riscontrata da Adlersberg e Perutz: a parte però le possibili differenze dei vari preparati e la presenza o meno di istamina nell'estratto ipofisario già notato, il fatto può indicare che altri fattori devono collaborare con l'attività vascolare delle sostanze farmacodinamiche del determinismo di queste reazioni cromatiche: a noi intanto la reazione è stata costantemente negativa per questa categoria di sostanze, e ciò sembra meglio in accordo anche col fatto che, secondo gli studi di Dale, istamina e adrenalina sono dotate di azioni fisiologicamente antagoniste.

È certo però che all'azione vasale non si può dare importanza esclusiva ed univoca. A parte quanto si è detto che la pituitrina e l'adrenalina, va considerato anche che altre sostanze ad azione tipicamente linfagoga, la morfina da un lato e il peptone dall'altro, mostrano una reazione colorata uguale o vicina a quella dell'istamina. Ma sopratutto è da tenere presente che nelle nostre esperienze in molte reazioni colorate è mancato il rapporto stretto fra colorazione del ponfo e contenuto in bilirubina del sangue, ottenendosi delle reazioni positive a bilirubinemia normale.

Considerando ora il *fattore linfagogo*, per l'attività sul circolo linfatico e sulla formazione di linfa, sopratutto per l'azione positiva di sostanze spiccatamente linfagoghe, neanche ad essa si può riconoscere importanza esclusiva. Così è che il peptone, una delle più attive sostanze linfagoghe del primo gruppo di Heidenhein, ha dato ad Adlersberg e Perutz reazioni positive evidenti, ma nelle prove cliniche sempre meno intense di quelle dell'istamina. La istamina per converso, la cui azione sull'afflusso di linfa è notevole, ma certo molto più piccola di quella del peptone (Dale e Laidlaw), dà sempre reazioni

colorate più intense che tutte le altre sostanze; è noto del resto che, se qualcuno ha sostenuto la presenza anche nel peptone di istamina come principio attivo, le due sostanze però si differenziano tra loro in modo notevole (Tomaszewski, Popielski, Hanke e Kossler). Altri dati poi fra loro discordanti sono atti a limitare la importanza del componente linfagogo. Così, ad esempio, il fatto da noi osservato che, di fronte alle reazioni positive del ponfo clorosodico, se si vuol considerare in senso linfagogo l'azione del cloruro di sodio, si hanno costantemente reazioni negative alla soluzione glucosata, quando è noto che ambedue queste sostanze fanno parte del secondo gruppo delle serie linfagoghe di Heidenhein. Così ancora il fatto, rilevato da Hoff, che per iniezioni di rosso congo in soggetti con dermografismo da urticaria factitia l'indice linfagogo di Gröer non è aumentato, ciò che induce questo Autore a invocare essenzialmente l'intervento della permabilità delle pareti vasali, depone contro l'intervento esclusivo della attività linfagoga.

In complesso quindi, al pari della attività vasodilatatrice, neanche quella linfagoga può essere considerata fattore unico della reazione colorata del ponfo da sostanze farmacodinamiche. Come del resto per la permeabilità capillare essa può variare in rapporto alle sostanze usate e alla concentrazione di queste, così anche l'attività linfagoga può variare tanto in rapporto alle sostanze usate quanto anche in rapporto ai distretti linfatici dei tessuti e delle zone sottoposte all'azione della sostanza in esame.

Verisimilmente quindi fattori molteplici, fra loro variamente intrecciati e di volta in volta ora l'uno ora l'altro prevalenti, possono in ogni singolo caso avere varia importanza.

Se intanto si guarda ai risultati ottenuti e ai fatti che finora abbiamo esposto, si vede come nessuna delle interpretazioni menzionate dà veramente la chiave del meccanismo di queste reazioni, in particolare per quanto riguarda la istamina, che, come si è visto, dà reazioni colorate di maggior intensità e costanza e che in modo speciale occupa il nostro studio.

Due fatti a noi importa mettere intanto in rilievo, che probabilmente sono da tenere in debito conto e che possono in modo verisimilmente importante cooperare coi fattori già considerati nella prova istaminica.

1) Anzitutto è noto già, per gli studi di Ebbecke, che la istamina ha un'azione preminentemente diretta sugli elementi proprii dei tessuti, con un'azione essenzialmente cellulare. « Gli stimoli irritativi agiscono anzitutto sulle cellule dei tessuti e attraverso la modificata attività di queste influiscono ancora sui vasi sanguigni ». Heubner dal canto suo considera l'istamina come un veleno eminentemente cellulare; e Kroch pensa pure che gli stimoli irritativi possono agire sia in modo diretto che in modo indiretto sulle cellule dei tessuti: « Io sono interamente d'accordo con Heubner che certe sostanze e stimoli irritativi agiscono sulle cellule dei tessuti, come anche sui nervi e sui capillari, o anche tutti e tre insieme questi elementi (Krogh) ». Anche del resto il concetto di Lewis della sostanza H è strettamente legato al danno della cellula. Ogni sostanza irritativa capace di provocare la reazione triplice è legata « alla liberazione di una sostanza con azione analoga all'istamina ».

L'elemento quindi che nella genesi del ponfo cromatico può anzitutto venire in considerazione è la modificazione del metabolismo cellulare ad

opera dell'istamina, con conseguente turbamento della permeabilità vasale.

3) L'altro fatto, al quale a noi pare di dover dare un significato certo non scevro di importanza, riguarda la intima modalità di azione dell'istamina. Best e Mc Henry hanno, in una recente sintesi (1931), messo in rilievo che dall'analisi delle diverse azioni di ordine generale e locale dell'istamina e dai numerosi aspetti biologici che essa riveste, si giunge alla conclusione che il significato biologico della istamina è fondamentalmente quello di amina.

Sulla natura essenzialmente chimica delle reazioni istaminiche, in particolare come fenomeno di regolazione chimica locale, ha invero insistito per primo Ebbecke (1922), e questo concetto è stato bene dimostrato e ampliato da Krogh (1924), da Lewis (1928), da Dale (1929), i quali hanno fatto evidente che la sostanza fa parte dei metaboliti normali dell'organismo, come prodotto di disintegrazione dei tessuti (sostanza H di Lewis). Secondo Best e Mac Henry i fenomeni di schock, i fatti di ostruzione intestinale provocati da istamina, la presenza di elementi istaminosimili vasodilatatori nella pelle umana e la facilità con cui si realizza la loro comparsa per stimoli meccanici o, per stimoli nervosi, la stimolazione secretiva sullo stomaco, l'attività ipotensiva sulla circolazione e così via, sarebbero tutte espressioni dell'attività fondamentale aminica dell'istamina.

Questa constatazione ci porta a deduzioni che possono ben delucidare alcuni dei risultati da noi ottenuti, e verisimilmente sopratutto in ragione della analogia di azione tra istamina e morfina e della coincidenza delle reazioni positive con l'acetilcolina e la colina e anche con l'atropina.

La *istamina* è, come è noto, una beta-imidazoletilamina che deriva per decarbossilazione dalla istidina, con la struttura di un 4-aminoetilimidazolo. Essa fa parte delle categorie delle *amine biogene*, vale a dire di quei composti azotati del ricambio intermedio, formati da uno o più aminogruppi e quindi a carattere basico, collegati a un idrocarburo residuo, che Guggenheim ha raggruppato sotto il nome di amine biogene: la istamina fa parte del VI gruppo dei derivati imidazolici, ed accanto ad essa troviamo anche la *colina* e l'*acetilcolina*, che sono classificate nel secondo gruppo delle alcanolamine secondo Guggenheim.

Queste amine biogene, che comprendono numerose categorie di sostanze largamente diffuse nel regno vegetale ed animale (neurine, guanidine, betaine, adrenalina ed efedrina, ecc.), hanno fra l'altro, come è noto, stretti rapporti cogli *alcaloidi vegetali*, anche essi prodotti intermediari basici del ricambio, i quali si differenziano dalle amine animali solo per essere a nuclei più numerosi e complicati. Se consideriamo tra questi alcaloidi di vegetali in particolare *la morfina*, essa è un derivato dal fenantrene, a costituzione chimica non ancora ben accertata, ma che comprende tra i suoi prodotti di scissione fenantrene, chinolina, pirrolo e piridina: la chinolina e la piridina si sa che sono le basi terziarie da cui si lasciano derivare la più gran parte degli alcaloidi vegetali; la piridina però è anche compresa nella categoria delle amine biogene del Guggenheim (gruppo VII delle betaine). Analoghe considerazioni si possono fare per l'*atropina*, la quale, dal canto suo, contiene, come composto principale la tropina, sostanza del gruppo del tropano, che è una complessa alcanolamina ciclica (gruppo II di Guggenheim).

In base a queste nozioni, può non essere quindi inopportuno attribuire anche ai gruppi chimici e alle particolari affinità di struttura delle sostanze,

come amine, i risultati da noi ottenuti e la concordanza di certe risposte cromatiche in particolare per la istamina e la morfina. Uno studio perciò appropriato, esteso a molti gruppi di sostanze, considerate in rapporto alla loro appartenenza alle amine biogene e alla loro vicinanza per origine e stuttura nelle varie categorie che costituiscono queste amine, potrà essere di grande interesse a giustificare la nostra ipotesi.

Possiamo per ora solo concludere che anche qui, come in ogni fenomeno biologico, occorre tener presente fattori molteplici e complessi, nei quali spesso è difficile sceverare in via analitica i vari componenti, sia rispetto alla natura della sostanza, sia rispetto alle reazioni del substrato e la parte che ad ognuno di esso spetta nella formazione del ponfo e nella sua reazione cromatica.

Conclusioni riassuntive.

1) La iniezione intradermica di istamina ha la capacità di provocare, oltre la caratteristica reazione ponfo formativa (risposta triplice di Lewis), anche una reazione colorata per sostanze presenti nel circolo sanguigno o che impregnano i tessuti cutanei.

2) La reazione colorata può svelare sia sostanze immesse artificialmente nel circolo sanguigno (a tipo colloidale come il rosso Congo), sia sostanze che in condizioni patologiche compaiono o aumentano nel sangue (bilirubina). La reazione è particolarmente atta alla diagnosi dell'ittero latente, quando le sostanze pigmentarie sono aumentate nel sangue e nei tessuti, prima che l'ittero sia clinicamente manifesto.

3) Il fenomeno è verisimilmente collegato ad arricchimento del liquido del ponfo istaminico in sostanza colorante (Klein), in particolare a un assorbimento di questa per parte delle albumine del ponfo (Adlersberg e Perutz).

4) La genesi del ponfo colorato istaminico risiede in fattori complessi, tra cui importanti la alterazione della permeabilità dei capillari (Klein), l'attività linfagoga (Adlersberg e Perutz), ma anche verisimilmente l'alterazione delle condizioni del metabolismo cellulare dei tessuti per diretta influenza della istamina.

5) Fattori fisico-chimici, disturbi della concentrazione osmotica (ipotonia), modificazioni dell'equilibrio jonico (H joni) e dell'equilibrio jonico salino (anioni), sembrano intervenire nel determinismo della reazione, in genere collegati a fenomeni di vasodilatazione.

6) Altre sostanze, appartenenti in particolare al gruppo alcaloide, sono capaci di dare reazioni cromatiche, e tra esse la morfina dà ponfi colorati esattamente comparabili a quelli dell'istamina.

7) La comparazione delle reazioni farmacodinamiche per varie sostanze e l'analisi della loro struttura chimica in rapporto alla concordanza o meno di risposte cromatiche e il concetto che l'azione della istamina sia fondamentalmente legata alla sua funzione di amina (Best e Mac Henry) inducono alla ipotesi che l'azione ponfo formativa e la reazione cromatica del ponfo derivino dalla peculiare attività biochimica di queste sostanze (appartenenti alla serie delle amine biogene di Guggenheim) e dalla varia attività di esse in rapporto a eventuali affinità di struttura nelle categorie delle amine stesse.

Numero d'ordine	CASO E DIAGNOSI	REAZIONI CROMATICHE NEI PONFI DA SOSTANZE VARIE																			Bilirubina mgr. %
		IN RAPPORTO A FATTORI FISICO-CHIMICI										IN RAPPORTO A FARMACI									
		Concentrazione osmotica ed equilibrio ionico-salino							Reazione attuale		Sostanze indissociate										
		Acqua distillata	NaCl 0,25 %	NaCl 0,5 %	NaCl 0,85 %	NaCl 1 %	NaCl 2 %	Gluconato Ca 10 %	Acido acetico 1 ‰	Bicarbonato di sodio 1‰	Glucosio 30 %	Acetilcolina 2 %	Biocolina 2 %	Ipofisina 3 U. Vögtlin	Efedralina Ef. 3 % Paran. 0,03 ‰	Caffeina 25 % Benzoato Na 35 %	Nitrito di sodio 1 %	Morfina 1 ‰	Atropina 1 ‰	Istamina 1 ‰	
		pH 7,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8	pH 3	pH 9,5	pH 7	pH 5	pH 5	pH 5	pH 3	pH 9,5	pH 7,5	pH 5	pH 8,5	pH 4	
1	M. A.: Gastrectasia da stenosi pilorica neoplastica.				—	—					—									—	0,7
2	A. E.: Bronchite asmatiforme.				—	—					—									—	1,5
3	Z. C.: Diabete mellito; calcolosi; subittero.	+			+	+		+	++	—	—	++								++++	3,8
4	S. C.: Nefropatia cronica riacutizzata; scompenso cardiaco.				—						—									+	1,8
5	D. L.: Ptosi addominali multiple; bronco-alveolite apicate a tendenza sclerosante (subittero).	+			—						—									++++	4,3
6	S. E.: Polmonite basilare bilaterale.				+	—		+			—									++	2,7
7	T. G.: Anemia da anchilostoma.				—	—														—	0,1
8	Z. A.: Bronchite influenzale.				—	—					—									—	1,1
9	T. E.: Vizio di cuore in scompenso.				—	—					—									++	3,2
10	R. V.: Esiti di pregressa ulcera duodenale, in soggetto anchilostomiasico.				—	—					—									—	0,7

Numero d'ordine	CASO E DIAGNOSI	REAZIONI CROMATICHE NEI PONFI DA SOSTANZE VARIE																			Bilirubina mgr. %
		IN RAPPORTO A FATTORI FISICO-CHIMICI										IN RAPPORTO A FARMACI									
		Concentrazione osmotica ed equilibrio ionico-salino							Reazione attuale		Sostanze indissociate										
		Acqua distillata	NaCl 0,25 %	NaCl 0,5 %	NaCl 0,85 %	NaCl 1 %	NaCl 2 %	Gluconato Ca 10 %	Acido acetico 1 ‰	Bicarbonato di sodio 1‰	Glucosio 30 %	Acetilcolina 2 %	Biocolina 2 %	Ipofisina 3 U. Vögtlin	Efedralina Ef. 3 % Paran. 0,03 ‰	Caffeina 25 % Benzoato Na 35 %	Nitrito di sodio 1 %	Morfina 1 ‰	Atropina 1 ‰	Istamina 1 ‰	
		p H 7,5	p H 8,5	p H 8,5	p H 8,5	p H 8,5	p H 8,5	p H 8	p H 3	p H 9,5	p H 7	p H 5	p H 5	p H 5	p H 3	p H 9,5	p H 7,5	p H 5	p H 8,5	p H 4	
11	Z. G.: Colite; epatomegalia.				+						—									+++	2,8
12	V. L.: Ptosi renale di lieve grado; leucorrea.				+						—									+	1,8
13	E. A.: Artrite della colonna lombare.				+						—									+	1,8
14	M. P.: Nefrite in soggetto con poliadenite diffusa.				—						—									—	0,2
15	C. S.: Pleurite destra.				—						—									—	1,5
16	F. A.: Broncopolmonite destra.				—						—									—	0,8
17	C. C.: Emorragia meningea.				—						—									—	0,1
18	P. E.: Gastroenteroptosi e ptosi renale di lieve grado.				—						—									—	0,4
19	P. M.: Nefrite in scompenso.				—						—									++	2,5
20	B. C.: Ascite in cirrosi epatica (subittero).	+	+	+	+						—	++	++	—	—	—	—	+++	+	++++	6,5
21	P. L.: Stenosi mitralica.	—			—						—	—								±	1,5
22	S. L.: Colecistite.	±			±	±	±	+	++	—	—	+								+	1,8

Numero d'ordine	CASO E DIAGNOSI	REAZIONI CROMATICHE NEI PONFI DA SOSTANZE VARIE																		Istamina 1 ‰	Bilirubina mgr. %
		IN RAPPORTO A FATTORI FISICO-CHIMICI										IN RAPPORTO A FARMACI									
		Concentrazione osmotica ed equilibrio ionico-salino							Reazione attuale		Sostanze indissociate										
		Acqua distillata	NaCl 0,25 %	NaCl 0,5 %	NaCl 0,85 %	NaCl 1 %	NaCl 2 %	Gluconato Ca 10 %	Acido acetico 1 ‰	Bicarbonato di sodio 1‰	Glucosio 30 %	Acetilcolina 2 %	Biocolina 2 %	Ipofisina 3 U. Vöglin	Efedralina Ef. 3 % Paran. 0,03 ‰	Caffeina 25 % Benzoato Na 35 %	Nitrito di sodio 1 %	Morfina 1 ‰	Atropina 1 ‰		
		pH 7,1	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8	pH 3	pH 9,5	pH 7	pH 5	pH 5	pH 5	pH 3	pH 9 5	pH 9,5	pH 5	pH 8,5	pH 4	
23	B. G.: Colite; epatomegalia.	+			+			+				+								++	2,3
24	G. A.: Peritonite tubercolare.	—			—			—				—								—	0,1
25	G. R.: Nefrite cronica uremigena. Rene grinzo secondario.	—			—			—				—								—	0,4
26	G. A.: Pleurite essudativa sinistra.	—			—	—		—	—	—	—	—								—	0,1
27	V. P.: Broncopolmonite.	—			—	—		—	—	—	—	—								—	0,4
28	M. M.: Gozzo; Basedowismo.	—			—	—		—	—	—	—	—								—	indos.
29	G. A.: Asma bronchiale in soggetto luetico.	±			—	—		—	±	—		±								+	1,5
30	B. G.: Cirrosi epatica (subittero).	±			+	±		+	++	—		++								+++	2,7
31	B. A.: Vizio di cuore in scompenso	—			—	—		—	—	—		—								—	0,2
32	C. I.: Pleurite destra.	—			—	—		—	—	—		—								—	0,1
33	R. C.: Neoplasia epatica (subittero).	+			+	±		+	++	—		++								+++	6,3
34	B. C.: Broncopolmonite.	—			—	—		—	—	—		—								—	0,4
35	Z. V.: Pleurite sinistra.	—			—	—		—	—	—		—								—	1,1

Numero d'ordine	CASO E DIAGNOSI	REAZIONI CROMATICHE NEI PONFI DA SOSTANZE VARIE																			Bilirubina mgr. %
		IN RAPPORTO A FATTORI FISICO-CHIMICI										IN RAPPORTO A FARMACI									
		Concentrazione osmotica ed equilibrio ionico-salino							Reazione attuale		Sostanze indissociate										
		Acqua distillata	NaCl 0,25 %	NaCl 0,5 %	NaCl 0,85 %	NaCl 1 %	NaCl 2 %	Gluconato Ca 10 %	Acido acetico 1 ‰	Bicarbonato di sodio 1‰	Glucosio 30 %	Acetilcolina 2 %	Biocolina 2 %	Ipofisina 3 U. Vögtlin	Efedralina Ef. 3 % Paran. 0,03 ‰	Caffeina 25 % Benzoato Na 35 %	Nitrito di sodio 1 %	Morfina 1 ‰	Atropina 1 ‰	Istamina 1 ‰	
		pH 7,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8,5	pH 8	pH 3	pH 9,5	pH 7	pH 5	pH 5	pH 5	pH 3	pH 9,5	pH 7,5	pH 5	pH 8.5	pH 4	
36	P. R.: Anemia da anchilostoma	—			—	—		—	—	—		—							—	—	0,4
37	A. C.: Reumatismo articolare acuto.	—			—	—		—	—	—		—							—	—	0,4
38	F. E.: Epatite in bevitore; stato precirrotico; subittero.	+	+	+	±	±	±	+	++	—		++	++	—	—	—	—	+++	±	+++	6
39	R. B.: Miocardite; epatomegalia.	—	—	—	—	—	—		+	—		+	+	—	—	—	—	++	±	++	2,5
40	B. G.: Cirrosi epatica. Ascite.	—	—	—	—	—	—		—	—		—	—	—	—	—	—	±	—	±	0,6
41	V. V.: Diabete mellito.	—	—	—	—	—	—		—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2
42	R. M.: Stenosi mitralica.	—	—	—	—	—	—		—	—		—	—	—	—	—	—	+	—	+	1,8
43	B. G.: Anemia da ulcera duodenale.	—	—	—	—	—	—		—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,3
44	A. V.: Diabete mellito.	—	—	—	—	—	—		—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,3
45	B. B.: Anemia perniciosa.	±	±	±	±	—	—		+	—		+	+	—	—	—	—	++	—	++	8
46	P. G.: Ittero infettivo.											++	++	—	—	—	—	++++	+	++++	1
47	M. E.: Tifo; angiocolecistite.											±	±	—	—	—	—	++	±	++	1,9
48	D. G.: Vizio mitralico; epatomegalia.											++	++	—	—	—	—	++++	+	++++	7

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la prova proposta, dal Klein, del ponfo colorato da iniezione intradermica da istamina.

Dallo studio di 160 casi conferma che la prova può avere utili applicazioni cliniche nella diagnosi di ittero latente, in forma tanto di ittero iperemolitico che di ittero da stasi.

Ritiene che fattori complessi debbano intervenire nel suo meccanismo di formazione, li discute e propone un'interpretazione genetica, in cui oltre all'attività linfagoga e all'alterata permeabilità capillare intervengano anche l'alterato metabolismo cellulare locale e l'attività biochimica fondamentale di amina della sostanza iniettata.

BIBLIOGRAFIA.

ADLEZSBERG u. PERUTZ. *Untersuchungen über die anreicherung von im Blute kreisenden Farbstoffen in Hautquaddeln.* Klin. Woch., n. 22, 28 mai, 1932.

ASCOLI e FAGIOLI. *Saggi farmadinamici sotto epidermici. (Adrenalina, Pituitrina, Reazione edematogena).* Atti R. Acc dei Lincei, Rendiconti, 1919-1920, vol. XXVIII, serie V, pag. 418, vol. XXIX, Serie V, pag. 210 e 256.

BEST a. Mc HENRI. *Histamine.* Physiol. Rev. 1931, XI, 4, 371.

DALE. *Uber Kreislaufwrkungen Körper cigener Stoffe.* Referate u. Vorträge Dtsch. Gesellsch. f. inn. Med. 4 aprile 1932. Arch. exp. Path. u. Pharm. 1392, 167, 2°.

ID. *Croonian lectures on some chemical Factors in the control of the circulation.* Lect. I Vasomotor hormones. Lancet, 1929, CCXVI, n. 5519, p. 1179.

ID. Id. Lect. II, Local vasodilatation reaction. Histamine. Lancet, 1929, CCXVI, n. 5520, 1923.

ID. Id. Lect III, Local, ecc., ecc. *Histamina, Acetyl-coline.* Conclusion. Lancet, 1929, CCXVI, n. 5521, 1285.

EBBECKE U. *Physiologie der Capillaren.* Die Naturwissenschaften, 1926, H. 48/49, pag. 1131.

ID. *Ueber elektrische Hautreizung.* Pluger's Arch. f. d. Ges. Phys, 1922, 300.

ID. *Capillarerweiterung Urticaria und Shock.* Klin. Woch. 1923, 37/38, p. 1725.

EKENSTAM *Über Histamin zur Diagnose bei latenten Ikterus.* Hygiea (Stockolm), 1932, Bd. 94, p. 426. Rif. Scholz in Kongr. Zbl. f. Ges. Inn. Med., 1932, Bd. 67, 439.

FELDBERG W. u. SCHILF. *Histamin.* Springer, Berlin, 1930

FISCHER L. *Über allgmeine und örtliche Veränderungen am Capillarsystem.* Klin. Woch., n. 29, 18 juli, 1931.

GAGLIO G. *Trattato di farmacologia e terapia.* Soc. Editr. Libraria, Milano, 1920, III Ediz.

GRAMENITZKI. *Über den Einfluss verschiedener Salze auf das Gefässystem der Tiere.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm, 1927, Bd. 124, pag. 83.

FLARER. *Osservazioni sulla eliminazione e fissazione cutanea di sostanze coloranti iniettate in circolo.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1932, a. X, vol. VIII, fasc. 7, pag. 1005.

ID. *Ricerche sperimentali sul meccanismo di formazione delle bolle cutanee e dei ponfi.* Id. id., pag. 1007.

ID. *Concezione attuale delle reazioni dermografiche.* Rassegna Clinico-Scientifica, 1932, a. X, n. 11, pag. 491.

GUGGENHEIM M. *Die Biogenen Amine.* Spinger, Berlin, 1924, Zweite Aufl.

GRÖER. u. HECHT. *Pharmakodynamiche Untersuchungen an der lebenden Haut. I Methodische Grundlagen und Ziele der pharmakodynamischen Hautreaktion am Menschen.* Zeit. Exp. Med. 1923, 33, 1

HECHT u. WAGNER. Id. *II Physikalische chemische Grundlagen der intracutanen Reaktionen am Menschen.* Zeit. Exp. Med. 1923, 1155.

HEIDENHEIM. *Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung.* Pflügers Arch. 1891, 49, 209.

HUEBNER. *Zur Pharmacologie der Reizstoffe.* Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1925, 107, 129.

HOFF. *Über Dermografia elevata.* Zeit. Exp. Med. 1927, 57, 253.

Hoff u. Leuwer. *Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Capillaren des Menschen.* Zeit. Exp. Med. 1926, 51, p. 1.

Jadassohn. *Xanthomatoide Färbung von Hauteffloreszenzen dei Ikterus.* Dtsch. Med. Woch. 1923, 51, 1544.

Klein. *Ueber den Nachweis von latemtem Ikterus durch intradermale Histamininjektion.* Klin. Woch. n. 44, 31, Okt. 1931.

Id *Ueber die Anreichung von Bilirubin und intravenös injzierter Farbstoffe in Bereiche der durch intradermale Histaminjiektion erzeugten Hautquaddeln.* Med. Klin. 1931, 17, 613. —

Krogh. *Anatomie u. Physiologie der Capillaren.* Springer. Berlin, 1924.

Kupper. *Biologie u. Physiologie des Histamins.* Ergebn. Phys., 1930, vol. XXX, pag. 153.

Lewis. *Die Blutgefässe der menschlichen Haut und ihre Verhalten gegen Reize.* Ubertr. von Schilf, Karger, Berlin, 1928.

Manegold u. Hofmann. *Die Spezifische Durchlässigkeit von Capillarsystem.* Bioch. Zeit., 1931, Bd. 243, pag. 51.

Müller O *Die Pathologie der menschlichen Capillaren. Die Naturwissenschaften*, 1926, H. 48/49, pag. 1137.

Oehme. *Das Lymphsystem*: in *Handbuch der normalen and pathologischen Physiol. Zweiter* Teil.: *Blut. and Lymphsystem.* Springer, Berlin, 1928.

Schurer. *Über ikterische Hautschrift.* Dtsch. Med Woch. 18, 1922, 593.

Sollmann a. Pilcher. *Endermic reaction.* Journ. Pharm. and. a. Exp. Ther., 1917, IX, 309.

Swarts F. *Chimica organica* U.T.E.T., 1924.

Starkenstein. *Morphium.* In Heffter. Handb. der Exper. Pharmacologie, vol. II, p. 2ª, pag. 821.

Valenti A. *Sulla farmacologia della cute e sulle reazioni cutanee farmacodinamiche e idrologiche.* Il Convegno Medico di S. Pellegrino. *Fisiologia e Patologia della pelle*, parte I, pag. 43.

Weltmann u. Jost. *Ueber die Adsorption des Bilirubins an das Eiweiss: Ihre Bestimmung und Klinische Verwertung.* Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 1928, CLXI, 3/4, 203.

Weltmann. *Das Ikterusproblem unter besondere Berücksichtichung des Verhaltens des Bilirubins.* Wien. Klin. Woch., 1929, XLII, 24, 811.

Weltmann u. Huckel. *Untersuchungen ueber den Mechanismus der direkten und indirekten Bilirubinreaktion.* Med. Klin., 1928, 36, 1337.

Viale. *La fisiologia dei capillari.* Rass. Med., 31 agosto 1930.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XL Roma, 1° Maggio 1933 - XI Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova
diretta dal prof. N. Pende.

Sopra un caso di cosidetto "diabete bronzino"

Contributo clinico ed anatomo patologico

per il prof. Michele Bufano, aiuto.

Il *diabete bronzino*, forma speciale di diabete pancreatico più o meno grave, accompagnato da un colorito nettamente bruno della cute, da una sindrome di cirrosi epatica, con fegato grande e duro, ascite, insufficienza epatica, da splenomegalia, fu chiamato da Troisier, che forse fu il primo ad osservarlo e descriverlo, « cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré ». Pochi anni dopo (1882) Hanot e Chauffard descrissero altri casi di questa forma speciale di diabete e proposero il nome, che è stato il più seguito ed adottato, il « diabète bronzé » di diabete bronzino. Da allora fino a non molti anni fa, il diabete bronzino è stato considerato come una forma speciale di diabete, che ad un certo punto si complica con una cirrosi pigmentaria del fegato, che dà la tipica melanosi cutanea e che porta a morte il malato con la caratteristica sintomatologia della cirrosi epatica venosa, cioè con la sintomatologia della grave insufficienza epatica.

Dopo il periodo che potremo chiamare della descrizione nosografica della malattia, è venuto il periodo dell'osservazione anatomopatologica dei malati morti per diabete bronzino. Fu visto allora che nel malato di diabete bronzino esiste quel quadro chiamato dal Recklinghausen, nel 1889, *emocromatosi*, cioè massiva infiltrazione nei parenchimi e nei tessuti di pig-

menti derivati dal catabolismo dell'emoglobina, primo fra tutti questi l'emosiderina, svelabile nei preparati microscopici con la reazione del bleu di Prussia, e poi l'emofuscina, che reagisce al bleu di Prussia solo con speciale trattamento. Parve logico in primo tempo ammettere che questa emocromatosi fosse dovuta ad accentuazione dei normali processi emolitici, per cui, in seguito all'abbondante e tumultuaria distruzione dei globuli rossi, l'emoglobina si trasforma in emosiderina e questa, non potendo essere smaltita, si accumula nei parenchimi, inducendovi degenerazione degli elementi nobili funzionanti e proliferazione del connettivo, che poi si raggrinza. Si spiegava con ciò la genesi della cirrosi con tutta la sintomatologia dell'insufficienza epatica, e la causa della splenomegalia, dovuta all'iperfunzione splenica determinante l'iperemolisi.

In quanto ai rapporti tra diabete pancreatico e l'emocromatosi con splenomegalia e con cirrosi epatica, nulla di preciso si affermava. Alcuni, nella generale confusione di idee circa l'importanza del fegato nel ricambio degli idrati di carbonio e sul meccanismo genetico del diabete pancreatico nell'era preinsulinica, pensavano che fosse la lesione grave del fegato a generare il diabete (il cosidetto diabete epatico di buona memoria): che il diabete fosse cioè la conseguenza dell'ipofunzione epatica causata dalla cirrosi pigmentaria. Altri affermavano che la emocromatosi potesse essere la conseguenza del diabete, malattia primitiva; e appena pochi anni fa il Lubarsch, trattando dell'emosiderosi splenica nel suo grande trattato in collaborazione con l'Henke, afferma: « Die andere (le forme principali dell'emosiderosi splenica) in der, *infolge allgemeinen Stoffwechsellerkrankung* (*Diabetes*) *oder Leberzirrhose*, die Zellleistungen derartig gestört sind, dass es bei nur normalen oder nur gering gesteigerten Eisenangebot zur Speicherung von Pigment kommt ».

In seguito, essendo risultato inammissibile che qualsiasi turba funzionale del fegato in qualsiasi grado possa generare una sindrome di diabete mellito vero, è stata definitivamente negata la possibilità che fosse la cirrosi pigmentaria del fegato a dare il diabete. Essendo poi stato assodato che in generale nella vera emocromatosi nel senso di Recklinghausen, manca qualsiasi fatto che faccia pensare all'iperemolisi, è stato escluso che l'iperemolisi per qualsiasi meccanismo avvenga, possa essere la causa o del diabete pancreatico o della cirrosi pigmentaria.

Solo quando l'indagine anatomo-patologica rivolse la sua attenzione al pancreas nel diabete bronzino e lo vide anch'esso in preda all'emocromatosi, si sospettò che questa fosse la causa delle lesioni pancreatiche che portano poi al diabete. Ed E. Kraus trattando dell'emocromatosi pancreatica nello stesso trattato di Henke e Lubarsch, riconosce che l'emocromatosi pancreatica può scatenare il diabete quando ha colpito il maggior numero delle insule e che la gravità della sindrome è tanto maggiore quanto più completa è la degenerazione di esse. L'A. ammette la possibilità che vi siano emocromatosi pancreatiche che non dànno il diabete, quando è rispettata la maggior parte delle insule.

Si è venuti così alla conclusione che il diabete bronzino sia un quadro morboso primitivamente dovuto alla emocromatosi (emocromatosi non dovuta ad iperemolisi), che colpisce il pancreas nella maggior parte delle sue insule e quindi anche il fegato, la milza, ecc.

Progredendo ed estendendosi l'indagine anatomopatologica furono trovati colpiti dall'emocromatosi le glandole linfatiche, principalmente negli

endoteli dei seni e nelle cellule del reticolo, i muscoli striati (compreso il miocardio) e i lisci, i reni, e, come risulta dal lavoro della Saggioro, nella scuola anatomo patologica del Fabris, quasi tutte le glandole endocrine e specialmente i surreni. Questa estensione dell'emocromatosi a quasi tutte le glandole endocrine è stata confermata da Bork e da Labbé.

Non è stata mai riscontrata nella vera emocromatosi e nel diabete bronzino una emosiderinuria (Garrod). Questa si presenta in misura più o meno spiccata nella speciale forma di *anemia emolitica con emosiderinuria perpetua*, descritta in questi ultimi anni da Marchiafava e da Micheli, caratterizzata da una iperemolisi di natura ancora incerta e attuantesi non si sa ancora bene in quale organo; ma in cui spicca clinicamente una emosiderinuria più o meno persistente, ora abbondante, ora scarsa, e all'esame anatomico dei reni una intensa emosiderosi, localizzata quasi esclusivamente all'epitelio tubulare, mentre in genere manca o è appena accennata nella milza, nel fegato, nelle linfoglandole del distretto addominale. In quanto all'organo esecutivo della iperemolisi patologica, il Marchiafava propende per il rene, il Micheli è più circospetto e non si pronuncia. Ambedue però sono d'accordo nell'ammettere che è il rene che trasforma l'emoglobina in emosiderina, di cui in primo tempo se ne infarcisce la parte tubulare, eliminando in secondo tempo il pigmento per le urine.

Nei vari casi di diabete bronzino descritti nella letteratura non è stata mai osservata l'emosiderinuria; quindi le alterazioni del ricambio pigmentario nel diabete bronzino non avrebbero da questo particolare punto di vista nulla in comune con la malattia or ora descritta.

In quanto all'etiologia dell'emocromatosi, attualmente non se ne sa nulla: alcuni AA. annettono importanza a particolarità costituzionali per aver notato lo sviluppo della malattia nei membri di una famiglia. È stato visto che predilige di gran lunga i maschi alle femmine, in cui si può ritenere addirittura eccezionale. In quanto alle cause determinanti le ignoriamo del tutto.

Circa la patogenesi, si sa solamente che l'enorme emosiderosi degli organi non dipende da una iperemolisi, poichè l'usura del sangue è quantitativamente normale: gli AA. hanno ammesso solo che è inibita l'ulteriore elaborazione dell'emosiderina o molto probabilmente, nella scala del catabolismo emoglobinico, dei prodotti che precedono l'emosiderina o di alcuni altri prodotti che la seguono, (emofuscina, o sostanze affini all'emofuscina?). Sui momenti determinanti questo arresto o questa mancata eliminazione di emosiderina non sappiamo nulla. Dai reperti anatomopatologici rileviamo che l'emosiderina tende a depositarsi in quasi tutti gli organi e in quasi tutti i tessuti, con marcata predilezione per gli epiteli ghiandolari e per i parenchimi funzionanti, lasciandone liberi alcuni, senza che mostri una decisa preferenza a infiltrare determinati sistemi di cellule e di tessuti di unica derivazione embriologica, o destinati alla stessa o a simile funzione. Gli elementi cellulari infiltrati a seconda del grado di infiltrazione, soffrono fino al punto da degenerare completamente; i tessuti così lesi sono sostituiti da connettivo giovane, che poi evolve fino alla fase adulta cicatriziale. Quindi le cirrosi degli organi nell'emocromatosi e le varie sindromi di insufficienza funzionale.

Avendo osservato nella nostra Clinica un caso tipico di diabete bronzino, avendo avuto agio di studiarlo accuratamente e di farne l'autopsia, purtroppo

incompleta per essere la famiglia intervenuta durante l'esecuzione opponendosi recisamente alla continuazione, passo a descriverlo dettagliatamente, poichè in esso rileviamo non pochi fatti che ci aiutano a meglio comprendere questo cosidetto diabete bronzino, sia nella sua interpretazione patogenetica, sia nelle lesioni anatomiche, sia nella descrizione nosografica, sia nell'interpretazione clinica.

M. Luigi, di anni 45, magazziniere.

Anamnesi famigliare. — Padre morto a 43 anni per polmonite acuta; apparentemente sano, non bevitore, contadino. Madre morta a 60 anni per bronchite acuta; ha avuto 8 gravidanze, tutte condotte a termine; una di queste fu gemellare e dei due neonati uno morì immediatamente dopo il parto; l'altro morì nella fanciullezza per trauma. Un fratello morto a 40 anni con spiccata gibbosità; gli altri fratelli tutti morti nell'infanzia, per malattie imprecisabili. Il paziente affermava che nè l'uno nè l'altro genitore nè i fratelli avevano la cute di colorito bruno.

Anamnesi personale remota. — Nato a termine da parto eutocico; ebbe allattamento materno; dentizione deambulazione loquela ad epoche giuste. Nell'infanzia sofferse di una malattia esantematica non bene precisabile. Lo sviluppo sessuale completo avvenne a 15 anni; mai però regolarmente attivo. A 25 anni sofferse di disturbi gastrici, consistenti in pirosi e digestioni prolungate e laboriose. Nell'ultimo anno di guerra sul fronte fu colpito da malaria. Gli accessi febbrili erano ora a tipo terzanario, ora a tipo quartanario; i periodi di accessi duravano due o tre mesi. Con alternanze di miglioramenti e peggioramenti questa malaria è durata tre anni circa. Dall'ultimo periodo di attacchi è residuata una certa difficoltà nelle digestioni, ma in complesso il paziente è stato bene ed ha atteso normalmente al suo lavoro. A 38 anni ha preso moglie: questa non ha mai avuto gravidanze, e crede che ciò sia dovuto ad una non bene precisabile affezione ginecologica.

Anamnesi personale prossima. — La malattia ha esordito nel febbraio del 1931, 44° di età del paziente. Dopo un periodo di debolezza e di marcata diminuzione del potere sessuale, ha cominciato a dimagrire, mentre il colore della cute, dapprima roseo, ha iniziato a virare verso il bruno. Poco dopo sopravvennero più marcata astenia, polifagia, polidipsia. Un medico diagnosticò un tumore epatico. ma, non potendo eliminare il sospetto di una epatite luetica, ha tentato una cura mercuriale, che non solo è stata nettamente inefficace sui fatti epatici, ma ha fatto aumentare tutti i disturbi di cui soffriva il paziente. Anche altri sanitari si pronunciarono per la diagnosi di neoplasma epatico.

In seguito, verso la fine di aprile, fu riscontrata glicosuria: da allora il paziente fu curato con insulina e limitazione degli idrati di carbonio nella dieta: cura che gli ha giovato tanto che a volte era completamente aglicosurico. Frattanto il colorito bruno della cute andava sempre più accentuandosi.

Venuto al nostro ambulatorio è stato trovato affetto da diabete mellito di forte gravità; il fegato ingrandito e duro, senza ascite nè ittero. Immediatamente dopo fu ricoverato in corsia (15 settembre 1931).

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione morfologica brevitipica astenica. Valori del tronco molto prevalenti sul valore degli arti. Vagolabilità del neurotono vegetativo. Segni evidenti di iposurrenalismo.

Cute, mucose ed annessi. — Il colorito della cute nettamente brunastro, con diffusione del pigmento alquanto uniforme. Non si riscontravano le tipiche iperpigmentazioni presenti negli addisoniani alle pliche cutanee e alle cicatrici: solo molto pigmentate erano le areole mammarie. La congiuntiva mostrava una tinta alquanto giallastra e la mucosa boccale, in corrispondenza del palato duro, piccole recenti emorragie. Denti ben conservati. Nulla di speciale alle unghie, e normale per disposizione e per sviluppo il sistema pilifero. All'ingresso in clinica non esisteva la minima traccia di edema cutaneo, che è comparso nell'ultimo mese prima dell'obitus principalmente alla faccia posteriore delle coscie, dopo le ripetute crisi di collasso circolatorio sofferte durante la degenza in clinica.

Ghiandole linfatiche superficiali. — Non esisteva micropoliadenia alle stazioni linfatiche superficiali. Si palpavano solo piccole singole ghiandole alle regioni ascellari e carotidee.

Apparato respiratorio. — Nulla di notevole, all'ingresso, all'apparato respiratorio.

L'indagine fisica del torace non dimostrava alcun fatto patologico. L'esame radiologico dei polmoni dimostrava invece la presenza di aderenze al seno costo-diaframmatico di destra e focolai sparsi di calcificazione specialmente periilari. La ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato è riuscita sempre negativa. La cutireazione alla tubercolina umana debolissimamente positiva.

In seguito agli accessi di collasso circolatorio si è andata gradatamente manifestando una stasi alle basi polmonari. Poco prima della morte si è notata accentuazione modica del fremito toraco-vocale alle due basi, ipofonesi e, all'ascoltazione, sibili diffusi nei due emitoraci, specialmente alle basi, su cui si ascoltava anche un respiro soffiante, con rantoli consonanti crepitanti; l'espansione dei margini polmonari diminuiva specialmente a destra.

Apparato circolatorio. — Nulla all'ispezione della regione precordiale; alla palpazione si sentiva l'itto della punta al quinto spazio intercostale all'interno dell'emiclaveare, debole, piccolo, non accompagnato da fremiti: la palpazione della base non faceva percepire l'urto di chiusura delle semilunari aortiche e polmonari. Aia di ottusità cardiaca normale. All'ascoltazione, toni molto deboli su tutti i focolai, nessun rumore anormale. L'esame elettro-cardiografico dimostrava correnti a basso voltaggio, con accenno a preponderanza ventricolare sinistra. Pressione arteriosa: 120/60. In seguito alle crisi di collasso e alle energiche somministrazioni di adrenalina la Mx ha oscillato da 60 fino a 100-110 mm. Qualche volta, quando la Mx era bassa, non si riusciva a determinare la Mn. La pressione venosa, determinata poco prima dell'obitus, era di 35 mm. di acqua. L'esame capillaroscopico mostrava il corion ben sviluppato, capillari a forcina di capelli, pochi a forma 8, corrente in genere visibile, qualche volta un po' granulosa.

Esame morfologico del sangue: globuli rossi 3.900.000; globuli bianchi 6600; piastrine 200.000; emoglobina 71; valore globulare 1,1

Non anisocitosi nè poichilocitosi.

Formula leucocitaria: polinucleati: neutrofili 59; eosinofili 1; basofili 1; linfociti 37; monociti 2.

Qualche linfocita con carattere di giovanilità; non veri linfoblasti.

Tempo di coagulazione del sangue: 9 minuti; *tempo di emorragia*: 4 minuti; *prova di laccio*: negativa.

Esame chimico del sangue: Colesterinemia: gr. 0,114%; Riserva alcalina: cc. 38%; Azotemia: gr. 0,028 %; Acido urico: mmgr. 2,28 %; Calcio: mmgr. 10,70 %; Potassio: mmgr. 26,0 %; Bilirubinemia indiretta: +++; Valore del pH 7,30 (metodo elettrometrico con elettrodi a idrogeno); Glicemia (all'ingresso) gr. 0,325 %.

Curva glicemica alimentare (all'ingresso): a digiuno gr. 0,280 %; dopo 1 h. gr. 0,375 %; dopo 2 h. gr. 0,350%; dopo 3 h. gr. 0,340%, dopo 4 h gr. 0,338%.

Esame sierologico del sangue: La reazione di Wassermann ha dato risultato negativo anche dopo riattivazione.

Esame parassitologico del sangue: La ricerca dei parassiti malarici nel sangue è stata negativa: nè dopo iniezioni di adrenalina si è avuto lo scoppio di ascessi febbrili malarici.

Metabolismo basale: — 5 %.

Apparato digerente: All'ingresso in Clinica, l'infermo aveva polifagia: il senso di fame è andato attenuandosi gradatamente con la comparsa degli accessi di collasso circolatorio. Prima della morte anoressia completa. Nulla a carico dello stomaco e dell'intestino; alvo libero.

Esame del fegato: Il fegato all'ingresso era molto ingrandito e l'ingrandimento era del tutto uniforme, come è stato potuto accertare mediante la radioscopia col pneumoperitoneo. Si escludeva quindi una tumefazione deformante del fegato. Il margine superiore di esso lo si percuoteva al quinto spazio intercostale sull'emiclaveare, il margine inferiore si palpava tre dita al disotto dell'arcata costale, duro, arrotondato, a superficie non granulosa, indolente, non pulsante. Indolente alla palpazione l'incisura cistica: non si percepiva in essa alcuna speciale tumefazione. Il paziente da principio non era assolutamente ascitico, non presentava il minimo segno di stasi portale, non era itterico, le feci non erano acoliche: nelle urine erano assenti i pigmenti e i sali biliari, ma era presente e aumentato l'urobilinogeno. Una quindicina di giorni prima dell'obitus il fegato si è alquanto impicciolito e sono comparsi modica ascite, con diffusione del versamento alla vaginale dei testicoli, e un accenno alla ectasia venosa addominale. Eseguita una puntura esplorativa dell'addome, è stato estratto del liquido di colorito giallo-paglierino, alquanto torbido. Gli esami praticati su tale liquido hanno dato i seguenti risultati:

Reazione del Rivalta: negativa; peso specifico 1010; albume: 10 %.

Nel sedimento rari linfociti, numerosi elementi di sfaldamento in gran parte in degenerazione granulo-grassosa.

Non è stata praticata la ricerca della funzionalità epatica nè con la mia curva amminoacidemica, nè con la levulosuria provocata, per lo stato diabetico che altera di per sè anche a fegato sano il comportamento di queste prove.

Esame della milza. — La milza si palpava nelle profonde inspirazioni: con la percussione si delimitava ingrandita.

Esame dell'apparato uropoietico. — Nulla all'esame obbiettivo dei reni e delle vie urinarie. Diuresi sempre buona, tranne negli ultimi giorni di vita, in cui c'è stata tendenza all'oliguria; la reazione dell'urina sempre acida, il peso specifico elevato, la glicosuria oscillante, a seconda della dieta e della somministrazione di insulina e delle ipodermoclisi glucosate, dal 40 al 2 ‰; l'acetone in generale presente, qualche volta assente nei periodi di miglioramento del diabete, l'indacano presente, il muco scarso, i sedimento indifferente.

Esame del pancreas. — Esisteva completa la sindrome di un diabete mellito pancreatico grave. La tolleranza dei carboidrati spontanea appariva negativa, in quanto a dieta priva di idrati di carbonio, il paziente era ancora glicosurico, con forte chetosi. Iniziata la terapia insulino-dietetica, scomparve subito la chetosi e la glicosuria si attenuò fino a traccie indosabili di glicosio. Ma il peggioramento della sindrome epatica e iposurrenale resero vano il miglioramento della sindrome diabetica: anche continuando la predetta cura insulino-dietetica la chetosi si è saltuariamente ripresentata e la glicosuria ha oscillato intorno al 10 per mille e qualche volta ha raggiunto anche il 40 per mille.

Esame dei surreni. — Esisteva tutta una serie di fatti che facevano pensare ad una ipofunzione surrenalica: la pigmentazione bruna della cute; poi la tipica sintomatologia dei collassi circolatori acuti, che sono immediatamente scomparsi con la somministrazione di caffeina, adrenalina, ipodermoclisi o protoclisi glucosate. Negli ultimi giorni l'iposurrenalismo si è sempre più accentuato, come si vedeva dal comportamento della pressione, che cadeva a valori minimi se si smetteva la somministrazione di adrenalina.

Comportamento della temperatura e del polso. — Durante il periodo di degenza in clinica fino allo scoppio dei primi attacchi di collasso circolatorio, la temperatura è rimasta sempre subfebbrile: dai primi detti attacchi la temperatura ha mostrato un comportamento del tutto irregolare, con elevazioni improvvise fino a quasi 40° C. e con diminuzioni fino ai valori subfebbrili. Non si è potuto mettere in relazione questo comportamento termico con fatti broncopolmonari; ma negli ultimi giorni di vita vi ha contribuito una ipodermoclisi suppurata alla regione anteriore della coscia destra. Ma che non a questo fatto siano esclusivamente riportabili i movimenti termici, lo dice il fatto che erano presenti già prima del formarsi dell'ascesso. Polso in genere raro, piccolo, molle.

Decorso della malattia. — Il paziente è entrato in clinica con una forma di diabete pancreatico: alta glicosuria, abbondante chetonuria. Eseguita la determinazione della tolleranza per i carboidrati, è stato osservato che a digiuno assoluto eliminava ancora, con forte chetosi, discreta quantità di glicosio. Sottoposto alla terapia insulinica (50 unità cliniche di insulina pro die), lo stato diabetico è gradatamente migliorato, in quanto il paziente è divenuto anacetonurico e con tale dose di insulina è arrivato a poco a poco a tollerare circa 100 gr. di carboidrati al giorno. Il peso del paziente è aumentato in un mese di 3 Kg. Da parte del fegato nessun sintoma ad esso riferibile: non ittero, non ascite, solo modica urobilinuria. Da parte delle capsule surrenali note evidenti di diminuita funzione, melanodermia, pressione arteriosa alquanto bassa (120/60); discreto stato delle forze se mantenuto con somministrazioni quotidiane di stricnina ed estratti medullo-surrenalici. Nei primi tempi di degenza il paziente non ha mostrato una particolare insulino-sensibilità.

Non si avevano elementi sicuri per diagnosticare il diabete bronzino, perchè nulla dimostrava obbiettivamente l'esistenza di una emosiderosi negli organi interni. Le urine erano prive di pigmento rosso e all'esame microscopico non svelarono mai tracce di pigmento emosiderinico. La diagnosi di diabete bronzino fu pertanto solo supposta, non affermata con sicurezza. Dopo qualche mese di degenza l'ammalato cominciò a presentare crisi minacciose di collasso circolatorio totale: caduta brusca della pressione, bradicardia, polso piccolo debole; ottundimento del sensorio più o meno completo; sudori freddi; pallore cutaneo. Da queste crisi era possibile rimetterlo completamente con ripetute iniezioni di adrenalina con ipodermoclisi o protoclisi glicosate. Il diabete peggiorò;

malgrado la quotidiana somministrazione di 50 unità cliniche di insulina, ricomparve l'acetone nelle urine, e la glicosuria si ripresentò accentuata, forse anche per le ripetute ipodermoclisi glicosate con cui si cervava di combattere le crisi di collasso. A determinare queste crisi non si credeva estranea una insufficienza epatica, supposta per l'ascite comparsa nelle ultime settimane di vita. La glicemia a digiuno, dosata ad intervalli, fu trovata sempre superiore a gr. 0,200 %. Le condizioni del malato peggiorarono gradualmente: la pressione arteriosa massima si abbassò definitivamente fino a 60, 70, 80; a poco a poco si installò il coma, che, sia per la sintomatologia sia per essere insorto quando le condizioni del diabete non erano aggravatissime, sia anche per non aver presentato alcun miglioramento dopo le somministrazioni di insulina e dopo le ipodermoclisi glicosate, fu diagnosticato per coma prevalentemente epatico. Scarsa acetonuria, forte glicosuria, perdita completa della coscienza, pupille midriatiche, respiro frequente, polso raro e debolissimo, e, intercalato da brevi periodi di remissione, accessi di convulsioni tonicocloniche più o meno generalizzate. Morte il 12 dicembre 1931.

Reperto necroscopico. — L'autopsia non fu completa, per la ragione già detta.

All'apertura dell'addome si trovò presenza di due litri circa di liquido libero, giallo citrino; il peritoneo parietale e viscerale completamente normale.

Il *fegato* appariva uniformemente ingrandito; era duro, di colorito rosso ocra, a superficie liscia, non granulosa, con il periepate apparentemente intatto. Normale la cistifellea per grandezza e per forma; ripiena di bile di colorito normale. Vasi biliari extraepatici completamente pervi. Alla sezione il fegato si mostrava duro, ma non stridente al taglio; sulla superficie di sezione i lobuli epatici apparivano più grandi che di norma, di colorito rosso ocra, limitati da zone più scure.

Il *pancreas* era normale per volume, ma duro alla palpazione e di colorito spiccatamente giallo bruno; non apparivano evidenti segni di autolisi; di essi furono prelevati dei piccoli pezzi che dopo qualche ora furono immersi in formalina.

La *milza* era ingrandita di quasi il doppio del suo normale volume; dura al tatto, di colorito rosso brunastro; la forma normale con le normali incisure nel margine mediale. Normale pure la capsula. La superficie di sezione, di color bruno rossastro intenso, mostrava un ispessimento delle trabecole connettivali, con un aumento di numero e di volume dei follicoli di Malpighi.

Il *surrene* di destra era molto rimpiccolito: era lungo circa 5 cm e largo 1 cm. Alla sezione mostrava la midolla ridotta di volume e la corticale normalmente colorata dal suo pigmento.

Nell'esame dell'addome non sono stati osservati particolarmente gangli linfatici aumentati di volume e pigmentati. Fu prelevato un pezzo di cute. I reni, il surrene di sinistra, e tutti gli altri organi non furono potuti esaminare.

Esame istologico dei pezzi prelevati.

Fegato. — Colorazione con ematossilina-eosina. L'architettura normale del fegato è alterata da spesse travate di connettivo fibroso adulto. In queste travate connettivali si trovano numerosi vasi biliari neoformati. I vasi sanguigni hanno tutte le pareti ispessite, e qualche arteria mostra i segni di una endoarterite obliterante, che restringe il lume fino ad occluderlo completamente. Mancano del tutto focolai di tessuto di granulazione. Il parenchima, senza la minima traccia della normale struttura, si mostra intensamente infiltrato di pigmento ocra. I nuclei delle cellule epatiche non sono per nulla colorati, per cui è difficilissimo distinguere queste cellule da quelle di Kuppfer.

Colorazione col Van Gieson. — Il connettivo è disposto a grosse travate; in queste si trovano qua e là gruppi di vasi biliari neoformati e vasi sanguigni con pareti ispessite, parecchi con il lume completamente occluso da connettivo. Dalle travate connettivali si diparte qua e là una ricca e grossa rete connettivale, che invade il parenchima epatico e lo suddivide in tante isole. Però vi sono zone del parenchima, le cui cellule sono degenerate completamente, ma che sono libere dall'invasione connettivale.

Colorazione di Perls. — Il parenchima epatico dà tutto intensamente la reazione del ferro. Le cellule sono rappresentate da blocchetti di sostanza bleu, senza alcuna struttura. Rarissime cellule hanno il nucleo appena leggermente colorato dal carminio. Solo le cellule dei vasi biliari sono libere dal pigmento ed hanno il nucleo bene colorato. Il pigmento ferrico è diffuso in tutto il tessuto; è però scarso nel connettivo sia giovane che compatto, scarso anche nella parete dei vasi sanguigni.

Pancreas. — Colorazione con ematossilina-eosina. — Il tessuto pancreatico sembra aver perduta qualsiasi struttura parenchimatosa, per la totale degenerazione degli elementi epiteliali. Solo in rari punti si può scorgere qualche zolla di tessuto a struttura sempre alterata, in cui però si può distinguere qualche cellula integra. Le cellule pancreatiche pare che siano rappresentate da blocchetti di pigmento. Manca assolutamente qualsiasi parvenza di insule di Langerhans. Anche quei pochissimi gruppi di cellule che mostrano ancora il nucleo colorato sono infarcite di pigmento giallo.

Le travate ed i fasci connettivi sono più spessi che di norma.

Colorazione col Van Gieson. — Si conferma il reperto con emotossilina-eosina. Le travate connettivali sono più spesse del solito, formato da connettivo compatto. Da esse in alcuni punti si staccano trabecole che infiltrano il parenchima: in altri punti il connettivo non è aumentato. Le cellule hanno i nuclei scolorati e sono in grandissima parte necrotiche. Solo in rari punti si può vedere qualche gruppetto di cellule, il cui nucleo si è colorato con la fucsina, ma il cui protoplasma non è colorato in giallo dall'acido picrico e ha assunto invece una uniforme tinta rossa. Anche le pareti dei vasi sanguigni sono fortemente ispessite.

Colorazione di Perls. — Il pigmento ferrico nel pancreas relativamente al fegato è scarso: lo si trova diffuso nel parenchima che è del tutto necrotico e nelle travate connettivali. È specialmente un po' più abbondante nella zona periferica del parenchima. Le pareti ispessite dei vasi sanguigni non ne contengono La maggior parte del tessuto parenchimale del pancreas è carico di pigmento, che alla reazione del ferro si colora in rosso-aranciato. Si tratta di pigmento ferrico digerito, per la probabile autolisi post-mortale oppure di un derivato ulteriore dell'elaborazione dell'emosiderina (emofuscina)?

Milza. — Colorazione con ematossilina-eosina. Trabecole connettivali ispessite, formate da tessuto fibroso compatto, poverissimo di nuclei. Le pareti vasali sono molto ispessite. Normali i follicoli di Malpighi; solamente il loro ramo arterioso ha le pareti ora più ora meno ispessito. La polpa splenica non è iperemica; è ricca qua e là di connettivo giovane, con molti fibroblasti nei cordoni di Billroth. Le cellule della polpa si mostrano stipate di pigmento giallo. Scarsi accumuli di pigmento giallo ocra nell'intimo spessore delle trabecole connettivali. A forte ingrandimento nulla di molto preciso si può dire sulla situazione del pigmento giallo. Molti splenociti certamente ne contengono, molti ne sono sprovvisti; pare che ne contengono anche le cellule del reticolo. Non si notano fatti di eritrofagia. Non manca qualche piccola emorragia perivasale.

Colorazione col van Gieson. — Si conferma l'eccessiva robustezza e massiccità delle travate fibrose. Si conferma l'aumento notevole di spessore delle pareti vasali, comprese quelle delle arterie centrali dei follicoli Malpighiani; in questi è normale il connettivo. Il connettivo dei cordoni di Billroth è poco colorato, forse perchè molto giovane, come lo dimostra la presenza di numerosi fibroblasti. Nella polpa dove esistono vasi sanguigni dalle pareti ispessite, si vede come da questi si dipartano strie fibrose che si sfioccano negli elementi della polpa.

Colorazione di Perls. — La reazione del ferro mostra una estesissima ed abbondante infiltrazione emosiderinica specialmente nella polpa. Le trabecole connettivali nella massima parte del loro tratto sono libere dall'infiltrazione ferrica, ma in alcuni punti mostrano focolai circoscritti più o meno estesi d'infiltrazione pigmentaria, non a granuli, ma a tinta diffusa. Invece molto infiltrate appaiono le pareti di alcuni vasi arteriosi, e l'infiltrazione è granulare specialmente a carico della media e dell'avventizia; ma in alcuni punti non è risparmiata neppure l'intima. Anche intorno alle pareti delle vene, decorrenti dentro le trabecole, si nota abbondantissima infiltrazione emosiderinica. Nei follicoli manca assolutamente l'infiltrazione pigmentaria; solo si trova qualche granulo evidentemente trasportato dal taglio, e qualche granulo si vede intorno all'arteria follicolare.

Surrenale. — Colorazione con ematossilina-eosina. — Nella corticale si vede la glomerulosa fortemente infiltrata di pigmento bruno ocraceo. La fascicolata si presenta in grandissima parte libera da pigmento, in genere ben conservata; ma in qualche punto si vedono zone necrotiche, con cellule prive di nuclei. Esiste discreto stato iperemico poichè tra i fasci della fascicolata si notano i capillari sanguigni iniettati di eritrociti. Il pigmento ricompare in discreta quantità nella reticolata. Il connettivo non è aumentato.

Nella midollare si nota abbondanza di connettivo. Si vedono solo scarse cellule mi-

dollari, in gran parte isolate l'una dall'altra dal connettivo, in minima parte accumulate in gruppi di poche cellule. Si vede anche qualche gruppetto di cellule nervose simpatiche. In qualche cellula midollare vi è accumulo di pigmento giallo.

Colorazione col van Gieson. — Normale il connettivo nella corticale. Nella midollare è abbondantissimo, ancora abbastanza giovane ma con marcata tendenza alla sclerosi. Qua e là si vedono singoli gruppi di cellule midollari, molte altre isolate, qualche grande cellula nervosa con nucleolo.

Colorazione di Perls. — Nella corticale la reazione del ferro è particolarmente abbondante al livello della glomerulosa e appena nella parte più periferica della fascicolata. Il pigmento non ha dato tutta la reazione del ferro, ma vi sono dei granuli che hanno conservata la tinta giallo ocra. In qualche punto è evidente la reazione del ferro nella reticolata.

Nella midollare è intensa la reazione del ferro, non nel connettivo neoformato, ma nelle poche cellule midollari residue. Le poche cellule nervose sembrano immuni dall'infiltrazione pigmentaria.

Colorazione col Sudan. — La glomerulosa è piena di pigmento bruno, misto a granuli di lipidi. La fascicolata in qualche punto è povera di lipidi, in qualche altro, oltre alla grande povertà di lipidi, vi è anche mancanza di precisione nella colorazione dei nuclei e mancanza di nettezza nei contorni delle cellule.

Colorazione col Nilblau. — Le cellule della glomerulosa sono cariche di lipidi colorati in bleu. La fascicolata è molto più ricca in zolle lipidiche colorate in bleu intenso. Nella parte più centrale della fascicolata i lipidi colorati in bleu diminuiscono e si nota un diffuso polverio di lipidi colorati in violetto. In molti punti della fascicolata si notano scarsissimi i lipidi colorati in bleu, mentre prevalgono quelli colorati in rosa (grassi neutri), disposti anche in gocciole grosse, insieme a un fine polverio di lipidi violetti.

Cute. — Colorazione con ematossilina eosina. — Soltanto lo strato basale dell'epidermide mostra la presenza di una speciale sostanza gialla pigmentaria.

Colorazione di Perls. — Si trova abbondante deposito di pigmento ferruginoso solo intorno ai dotti delle glandole sudorifere, intorno ai vasi sanguigni nel derma, e forse qualche piccolo granulo nello strato basale dell'epidermide. Quest'ultimo particolare non lo si può affermare con sicurezza. Altro pigmento ferruginoso è contenuto nelle scarse cellule connettivali che si trovano sotto l'epidermide.

Discussione del caso.

Il decorso clinico e, ancora meglio, il reperto anatomopatologico rendono indubbia la diagnosi nel nostro caso di diabete bronzino. Vediamo quali sono i punti che esso presenta di maggior rilievo, per la più esatta comprensione di questa speciale malattia.

V'era, per quel che riguarda l'etiologia, una malaria completamente guarita. La malaria non era recente, ma datava da circa 15 anni; si presentò con accessi febbrili ora a tipo terzanario ora quartanario. Manca la minima possibilità di poter sapere di quale specie di parassita malarico si sia trattato per poter eventulamente stabilire quale dei tre parassiti abbia maggiore facoltà o di provocare il quadro della emocromatosi generale, o di facilitarne l'insorgenza. D'altra parte da quello che hanno osservato gli altri AA. che hanno descritto altri casi del genere, non pare che la malaria pregressa sia costante o almeno frequente nell'emocromatosi. Solo in due casi di Even di tipico diabete bronzino c'era la malaria.

Il nostro paziente dopo la malaria ha notato disturbi leggeri e vaghi, ma persistenti, dell'apparato digerente, che però non erano tali da impedirgli il lavoro. A tal proposito, consultando la letteratura, vediamo che il Krebg ha attribuito molta importanza nella etiologia dell'emocromatosi a disturbi gastro-enterici, i quali, per fermentazioni, farebbero passare nella vena porta sostanze tossiche che lederebbero il fegato e così contribuirebbero a originare

quelle lesioni nel parenchima epatico che alla loro volta causerebbero le turbe del ricambio emoglobinico, con l'impregnazione emosiderinica degli organi e consecutivamente l'emocromatosi. Ma attualmente, dalle nozioni che abbiamo sulla fisiopatologia e sulla clinica delle turbe delle fermentazioni intestinali, non possiamo pensare in qual modo queste turbe possono portare quelle lesioni funzionali e istologiche del fegato che causano le emocromatosi; d'altra le turbe gastro-enteriche, con relative alterazioni dei processi fermentativi e con assorbimento di materiali tossici, sono tanto frequenti e i casi di emocromatosi invece sono così rari che stentiamo a credere che ci sia tra questi fatti un nesso, anche non strettamente intimo, di causalità.

Anche l'alcool è stato invocato nell'etiologia dell'emocromatosi da Simmonds e Quinque. Nel nostro caso mancavano del tutto abitudini alcooliche; d'altra parte non pochi altri AA. che hanno descritto casi di emocromatosi, lo hanno riscontrato con una certa frequenza.

Malaria, turbe gastro-intestinali, alcoolismo sono i tre momenti che ora l'uno or l'altro sono stati trovati negli antecedenti del diabete bronzino e della emocromatosi. Allo stato attuale delle conoscenze non si può riconoscere ad alcuno di essi l'importanza di momenti etiologici specifici per la genesi della malattia; ma tutt'al più una generica importanza predisponente in quanto, ora singolarmente, ora variamente combinati, possono preparare il fegato ed anche altri organi (milza, ghiandole linfatiche, pancreas in prima linea) a subire l'azione dell'eventuale fattore o degli eventuali fattori etiologici specifici.

Talvolta l'emocromatosi ha mostrato evidenti caratteri di famigliarità. Wegner ha osservato due fratelli che ammalarono e morirono per emocromatosi; essi fin dalla nascita mostravano il caratteristico colorito giallo scuro della pelle; il padre in seguito cominciò a mostrare la stessa tinta della pelle e morì di male di fegato. Frisch ha osservato un caso di tipica emocromatosi; ora ben 7 cugini di questo paziente mostravano fin dalla nascita la colorazione scura della cute; in due suoi fratelli si stabilì in seguito una cirrosi epatica. Frisch pensa espressamente che la emocromatosi sia una malattia dovuta ad una ipofunzione sistematica di tutto l'apparato reticolo endoteliale: ipofunzione costituzionale e congenita nei riguardi del ricambio del ferro, così come è costituzionale e congenita nei riguardi del ricambio dei lipidi quella che è a base della malattia di Gaucher.

L'emocromatosi si osserva con grande prevalenza nei maschi. Anzi Lubarsch ammette che, secondo la sua casistica, l'emocromatosi è una malattia in grandissima prevalenza maschile: di 100 casi da lui osservati in 91 si trattava di maschi. L'unico caso a me noto di tipico diabete bronzino in una donna, con diagnosi controllata all'autopsia, è quella di Paviot, Chevalier e Reval. Di emocromatosi semplice è stato descritto un caso in una donna dalla Saggioro. Stetson e Ferris in un lavoro illustrante la comparsa di fatti di porpora nell'emocromatosi affermano che nei registri di autopsia dell'ospedale di New Hawen dal 1917 al 1930 ci sono solo 5 casi di emocromatosi, tutti in maschi. I due casi di emocromatosi con porpora da essi illustrati sono ambedue in maschi. Nei 21 casi di emocromatosi di Bork vi erano solo due donne. Nella tesi di Even tra i 12 casi illustrati sotto la rubrica di cirrosi pigmentaria, v'è solo una donna (caso 8°). Ma credo sia lecito dubitare che in questa donna si sia trattato di emocromatosi, per il fatto che non fu eseguita l'autopsia. Dirò in seguito come io non credo che basti la melanodermia

per far diagnosi di cirrosi pigmentaria, poichè è noto a chi ha pratica di ammalati che non sempre la melanodermia è indice di emocromatosi. Tanto più che tra i casi dello stesso Even vi è il 6° in cui era pure presente questo sintoma, con qualche macchia scura anche sulla mucosa boccale nella faccia interna delle guancie, e in cui invece all'autopsia non fu potuto trovare con accurate ricerche l'infiltrazione emosiderinica degli organi.

L'enorme, quasi assoluta, preponderanza dell'emocromatosi nei maschi giudico sia un fatto della massima importanza; e che nell'ulteriore studio dell'emocromatosi bisogna più approfondire il problema e studiare attentamente lo stato delle funzioni genitali, sia dal punto di vista dell'etiopatogenesi della malattia, sia eventualmente dal punto di vista dei tentativi terapeutici.

Già è nota la grande frequenza con cui si riscontra l'ipogenitalismo nelle cirrosi epatiche, specialmente in quelle giovanili e famigliari senza particolari anamnestici predisponenti (etilismo, malaria, sifilide). Più frequente ancora è nel diabete bronzino e nell'emocromatosi il reperto di abituale debolezza sessuale o di marcata attenuazione della potenza virile già molto prima dell'insorgenza della malattia e dell'insorgenza dei sintomi di ipopancreatismo. Questo particolare anamnestico è netto nel mio caso; è netto nel caso secondo (impotenza assoluta, testicoli minuscoli) di Even. Labbè esplicitamente riconosce in un suo tipico caso di diabete bronzino una *sindrome epato-pancreo-genitale,* cioè nel suo caso accanto alla sindrome di cirrosi epatica e a quella di diabete pancreatico spiccava notevolmente la sindrome di ipogenitalismo. E in questo caso l'impotenza non comparve in seguito alla sindrome epatica e a quella diabetica, ma è stata la prima a comparire in ordine di tempo insieme alla pigmentazione cutanea: la debolezza sessuale non è quindi in questo caso una generica conseguenza del decadimento delle forze causata dall'insufficienza epatica e dal diabete pancreatico. All'esame obbiettivo del malato si riscontravano i testicoli atrofici e molli; caduta dei peli e stato ittiosiforme della cute: questi due ultimi fatti conseguenza sicura dell'ipofunzione genitale e non di ipofunzione tiroidea, della quale non esisteva alcun sintoma anche leggero.

Esiste poi un'osservazione sperimentale fatta da Taylor Stiven e Reid: giovani gatti maschi furono per molto tempo tenuti in vita dopo l'estirpazione del pancreas; di questi uno fu ucciso 224 giorni dopo l'operazione, quando aveva una glicemia di 435 mmgr. %: e l'indagine istologica dei suoi organi dimostrò una spiccata emocromatosi, specialmente nel fegato, e anche nella milza, nelle glandole linfatiche e nei reni. Ora in questa animale i testicoli presentavano completa aspermia e fatti di endoarterite.

È necessario, per meglio spiegare la patogenesi dell'emocromatosi e quindi del particolare quadro clinico del diabete bronzino, studiare con molta attenzione lo stato della funzione genitale in questi malati e vedere se realmente una ipofunzione può causare la comparsa della malattia. Questo indirizzo di ricerche non deve parer strano; attraversiamo un'epoca in cui l'influenza delle funzioni ormoniche viene riconosciuta essere della massima importanza nel campo dell'ematologia. La clorosi è una malattia da insufficienza ovarica; l'anemia perniciosa progressiva ha una patogenesi quasi nettamente e sicuramente endocrina (vedi a questo proposito la prolusione di Bastai al corso di Patologia Medica di Firenze); sappiamo oramai quali estese e complicate funzioni ormoniche eserciti la milza sui tessuti

emopoietici, regolandoli nella produzione delle cellule sanguigne sia qualitativamente che quantitativamente. Nulla di più probabile che una iper o ipocrinia o meglio una disendocrinia genitale possa alterare la catabolisi della emoglobina, o, ciò che non può essere ancora sicuramente escluso come vedremo in seguito, determinare nei vari elementi cellulari del nostro corpo anormali condizioni di penetrazione e di ristagno dell'emosiderina. Che qualche caso di emocromatosi sia stato riscontrato in donne, non mi sembra che debba farci abbandonare questo indirizzo di indagine; anche casi tipici di clorosi sono stati riscontrati in maschi.

In quanto all'anatomia patologica i reperti di vari AA., almeno per sommi capi, sono tutti concordanti. L'organo che mostra la più estesa infiltrazione emosiderinica è il fegato; nel nostro caso si presentava macroscopicamente di colorito nettamente giallo rossastro, ocraceo, rugginoso. Microscopicamente si vede la quasi totalità delle cellule epatiche completamente degenerate e trasformate in blocchetti di pigmento emosiderinico. Solo qua e là si notano isole di cellule epatiche in via di degenerazione, col protoplasma già infarcito di emosiderina e col nucleo non più bene colorabile. Anche chimicamente è stato constatato che il maggior contenuto di ferro l'ha il fegato a paragone di tutti gli altri organi (Paviot, Chevalier e Reval). Spicca nel fegato, accanto alla completa degenerazione parenchimale e alla massiva imponente emosiderosi, l'aumento enorme del connettivo, più o meno adulto, più o meno fornito di fibroblasti. Il connettivo nel caso nostro, non presenta in genere le caratteristiche della retrazione cicatriziale: quindi il reperto del fegato grande e alla superficie non granuloso pur essendo di consistenza alquanto aumentata, che non stride al taglio come suol avvenire nella cirrosi atrofica di Laënnec. Non sappiamo se questa mancata retrazione connettivale sia dovuta all'acuzie del processo morboso (la malattia nel caso da me descritto è durata in tutto circa 10 mesi dai primi disturbi), oppure sia una caratteristica della cirrosi epatica emocromatosica. Nel nostro caso parrebbe che il connettivo lasci persistere un certo disegno lobulare; ma si tratta evidentemente di un disegno pseudolobulare, di isole di cellule epatiche limitate da travate connettivali, come si vede dalla mancanza costante della vena centrale. Anche nel connettivo si trovano granuli di pigmento, sebbene in quantità molto minore che nel parenchima, ma in compenso lo si vede lievemente ma diffusamente colorato in bleu. Non sappiamo se questa colorazione sia avvenuta artificialmente, durante il trattamento della sezione coi reattivi del ferro, per diffusione del bleu di Prussia, oppure se l'impregnazione diffusa con liquido contenente emosiderina non sia artificiale.

Osservando attentamente i preparati epatici si vede che le arterie hanno le pareti abnormemente ispessite; anzi alcune sono del tutto occluse da un trombo organizzato, formato da tessuto connettivo giovane ricco di fibroblasti. Questo reperto nel mio caso, non è solo del fegato ma anche, come vedemmo, della milza e del pancreas. A quale causa è dovuto questo ispessimento delle pareti arteriose e queste vere e proprie endoarteriti obliteranti? Sono causate dal processo emocromatosico? A favore di questa ipotesi starebbe il fatto che sia nello spessore delle pareti vasali del fegato che in quello dei vasi splenici si riscontra ordinariamente discreto accumulo di emosiderina sia in granuli sia uniformemente diffusa nel tessuto. Bork precisa che l'impregnazione emosiderinica è particolarmente localizzata nella media e

nell'avventizia delle arterie. Sarebbe favorevole ancora a tale ipotesi la considerazione che Lubarsch ha notato impregnazione emosiderinica non solo negli endoteli dei seni splenici e negli endoteli dei nodi linfatici di Malpighi, ma anche impregnazioni emosideriniche a chiazze negli endoteli delle arterie. Se quest'ultimo reperto fosse costante e fosse su nuova casistica confermato, sarebbe rischiarata la genesi di queste endoartriti obliteranti, che nel mio caso si vedono così spiccate. Potrebbe anche darsi che questi ispessimenti delle pareti arteriose e queste endoarteriti siano dovute nel diabete bronzino a deposizioni di lipidi (principalmente eteri colesterinici) nello spessore dell'intima delle arterie. Sono frequenti questi fatti in tutte le forme di diabete comune di una certa gravità. Ma nel mio caso questa eventualità non è preferibile alla prima, poichè il malato è stato sempre curato, durante le fasi di aggravamento del diabete, con l'insulina; ed è noto che la cura insulinica ha l'efficacia di evitare e di guarire i focolai di endoarterite diabetica (Ambard, Boyer e Schmidt). Credo che per risolvere definitivamente la questione dell'istopatogenesi delle endoarteriti e delle trombosi arteriali nell'emocromatosi, sia necessario eseguire un accurato studio istopatologico degli organi con tutti i più progrediti mezzi di tecnica istologica con particolare riguardo ai vasi sanguigni. E che valga la pena di intraprendere questo studio, ci si convincerà facilmente considerando che, qualora le arteriti e le endoarteriti degli organi emocromatosici risultassero dipendere dall'emocromatosi stessa e qualora precedessero la sclerosi, potremmo concludere che il gravissimo stato degenerativo degli organi non dipende solo dall'emocromatosi ma anche dall'ischemia.

Nel fegato emocromatosico del mio caso risulta relativamente meno alterato il sistema dei vasi biliari intraepatici. Difatti manca nella gran parte dei casi pubblicati un ittero più o meno marcato. Anzi i vasi biliari sono aumentati di numero e quindi sono certamente neoformati; essi sono situati nello spessore delle travate connettivali e solo raramente mostrano nelle cellule epiteliali granuli di emosiderina. Bork invece ha trovato gli epiteli dei canalicoli biliari in genere forniti di granuli più o meno fini di emosiderina.

Il *pancreas* nel nostro caso, all'esame macroscopico, si mostrava di grandezza e forma normale, di consistenza aumentata e di netto colorito giallo-bruno. Le sezioni istologiche hanno mostrato una completa degenerazione di tutto il parenchima pancreatico, talmente completa e profonda da far sorgere il sospetto se essa non sia dovuta a fatti autodigestivi avvenuti nelle 24 ore legali di attesa per l'autopsia. Ma questa ipotesi sembra poco probabile in quanto l'esame dell'organo con la reazione del ferro mostra che tutto il parenchima è infarcito di granuli di pigmento. Sono infarciti sia l'epitelio ghiandolare, sia il connettivo dello stroma, sia i vasi, sia gli epiteli dei dotti escretori, sia le insule. Il pigmento ha assunto, in seguito alla reazione del ferro, il colorito bleu classico solo alla periferia dei vari lobi dell'organo, mentre al centro i granuli appaiono di colore rosso. A cosa è dovuto questo fatto? A sostanze pigmentarie antecedenti o successive all'emosiderina nelle normali fasi del catabolismo dell'emoglobina (emofuscina), oppure ad azione digestiva post-mortale dei fermenti pancreatici sull'emosiderina, che verrebbe trasformata in una sostanza che si colora in rosso con la usuale tecnica di colorazione? Per ora una risposta precisa non si può dare a questo problema.

Anche nel pancreas il connettivo è nettamente aumentato di volume e

le travate risultano ispessite: esso forma delle maglie in cui sembra siano contenuti i singoli acini. Dato il grave stato degenerativo delle cellule ghiandolari, non si può dire se queste maglie connettivali siano quelle che nel pancreas normale modellano gli acini o se si tratta di connettivo regolarmente proliferato e che forma un disegno pseudoacinoso. Nel mio caso non è stato possibile riscontrare nei vari preparati nessun accenno di insule.

Per quanto riguarda la *milza*, notiamo subito che essa è l'organo che ha il parenchima più intatto di tutti quelli esaminati. La polpa è povera di sangue, gli elementi non appaiono assolutamente degenerati, sebbene siano infarciti abbondantemente di pigmento (non tanto però come nel fegato e nel pancreas).

Manca qualsiasi segno di eritrofagocitosi. In qualche punto la polpa presenta il connettivo nettamente aumentato ed in fase di ialinizzazione. Normalissimi risultano, nel mio caso, i follicoli, che sembrano anche aumentati di numero ed è notevole che non presentano assolutamente deposizione di emosiderina. Il reperto è caratteristico: i follicoli linfatici spiccano, per l'assenza completa di ferro, in mezzo alla polpa che ne è ricca. Eppure Lubarsch e Bork nei loro casi di emocromatosi ammettono che ferro se ne può trovare abbondantemente anche nei follicoli e non solo alla periferia di questi, ma finanche nelle cellule del centro germinativo, sia nelle cellule linfatiche sia negli endoteli. Però in tutte le figure che illustrano la trattazione di Lubarsch si vede che i follicoli linfatici ne sono privi o ne sono poverissimi.

Il connettivo splenico risulta nettamente aumentato; le travate sono ispessite e povere di pigmento; molto ispessite risultano le pareti sia arteriose che venose: in esse il pigmento è più o meno abbondante, non solo sotto forma di granuli ma anche sotto forma di diffusa colorazione bleu. Non si vedono però nella polpa fatti così netti di endoarterite obliterante come nel fegato.

L'altro organo, che abbiamo avuto l'opportunità di esaminare e che attirava la nostra curiosità sulle sue eventuali alterazioni istologiche per la sindrome clinica presentata nel malato, era il *surrene*. Questo già macroscopicamente risultava molto impiccolito: era lungo 3 cm.; e largo 1 cm.; la superficie di taglio dimostrava la corticale di colorito normale, normalmente fornita quindi di lipidi; la midollare invece appariva scarsissima. L'esame istologico mostra che la corticale è infarcita di pigmento ferrico specialmente in tutta la zona glomerulare e appena alla parte più esterna della fascicolata; anche infarcita di pigmento ferrico, ma non così abbondantemente come la glomerulosa, appare la zona reticolare. Il contenuto lipidico, esaminato sia con la colorazione al Sudan che al Nilblau, appare su per giù normale, tranne in alcuni punti circoscritti della fasciacolata che è scarso. Inoltre qua e là nella fascicolata si vedono zone in cui le cellule sono più o meno completamente degenerate: imprecisione dei contorni protoplasmatici, scomparsa del nucleo o nucleo malissimo colorabile. A quale causa siano dovute queste zone di degenerazione non possiamo dire; nè sono assolutamente imputabili all'emosiderosi perchè proprio in questi punti la infiltrazione emosiderinica è del tutto assente; nè sono riferibili ad alterazioni vascolari, poichè i vasi della corteccia sono normalissimi e anzi in alcuni punti è possibile vedere, tra i cordoni cellulari della fascicolata, decorrere i capillari normalmente ripieni di globuli rossi. Molto atrofica è la

midollare e quasi tutta sostituita da connettivo giovane. Solo rare cellule nervose sono manifestamente visibili, libere di pigmento, e rare cellule cromaffini infarcite di pigmento. Questo è scarsissimo nel connettivo che sostituisce il normale tessuto midollare.

In quanto alla *cute*, la struttura istologica è assolutamente intatta. Solo si nota accumulo di pigmento emosiderinico attorno ai vasi sanguigni del derma e attorno alle ghiandole sudoripare: il resto del derma è completamente libero da pigmento. Lo stesso reperto hanno trovato Bork e Even.

Non ci estendiamo sulle alterazioni istologiche degli altri organi nell'emocromatosi perchè è stato disgraziatamente impossibile esaminarli nel nostro caso. Solo diciamo che possono essere colpiti dall'infiltrazione emosiderinica tutte le ghiandole endocrine, il rene, le ghiandole linfatiche, il midollo osseo, i muscoli striati, compreso il miocardio, nonchè i muscoli lisci.

Qual'è la *patogenesi* dell'emocromatosi? Esclusa l'iperemolisi, ci resta a considerare due eventualità: 1) o che gli organi e le cellule deputate alla completa disintegrazione dell'emoglobina, per una deficienza funzionale, indotta dall'ignoto e dagli ignoti agenti specifici, non si trovano più in condizione di ulteriormente elaborare l'emosiderina, che si accumula quindi nell'organismo e infarcisce gli elementi parenchimali, facendoli degenerare e sostituire più o meno completamente da connettivo neoformato; 2) o che i parenchimi dei vari organi del nostro corpo acquistano, per l'azione dell'agente o degli agenti specifici, la proprietà di lasciarsi infiltrare dall'emosiderina, che altrimenti potrebbe ancora essere elaborata ulteriormente dagli organi e dalle cellule all'uopo deputate.

Finora i vari AA. nella patogenesi dell'emocromatosi, hanno parlato soltanto della prima ipotesi; ma io, pur non negando che questa prima possibilità ha più l'apparenza di essere la vera, non credo si possa abbandonare, allo stato attuale delle conoscenze, la seconda, contro cui non v'è alcun fatto obbiettivo che la faccia apparire addirittura impossibile. A favore di essa starebbe il fatto che nella emocromatosi non è bloccata del tutto la genesi dei pigmenti biliari; che la bile almeno così come la si vede nel cadavere, è normalmente colorata; che le urine hanno pure un contenuto di bilinogeno aumentato, non certamente per uno stato di iperemolisi, ma sia per la stasi portale, quando esiste, sia per l'insufficienza epatica. Quindi si esclude assolutamente che gli organi e le cellule, deputate alla disintegrazione dell'emoglobina, abbiano del tutto perduta la capacità di elaborare l'emosiderina; soltanto si può ammettere che questa capacità sia semplicemente diminuita. A favore della seconda ipotesi starebbe anche l'altro fatto, che mai è stata vista nella emocromatosi una emosiderinuria anche minima. Se fosse vera la teoria che l'emosiderina infiltra i parenchimi perchè si accumula nell'organismo non potendo essere più ulteriormente elaborata, perchè non viene anche minimamente eliminata dai reni? Bork riconosce esplicitamente che nell'emocromatosi l'emosiderosi renale o manca o è minima, contrariamente alla emosiderosi da iperemolisi (anemia perniciosa). La questione quindi è molto controversa. Secondo me. allo stato attuale, non si può senz'altro abbracciare la teoria, certamente alquanto più probabile e convincente, dell'insufficiente elaborazione ulteriore dell'emosiderina e rigettare, senza averla trovata infondata in base a fatti obbiettivi, la teoria dell'aumentata affinità di parenchimi per il pigmento.

Ma se l'iperemolisi non rappresenta assolutamente il fattore necessario e sufficiente per la genesi dell'emocromatosi può però, quando siano presenti tutte quelle condizioni intrinseche ai protoplasmi degli organi (impossibilitata disintegrazione dell'emoglobina, oppure spiccato potere di ritenzione per l'emosiderina dei protoplasmi cellulari) favorire la genesi dell'emocromatosi, che forse, senza l'iperemolisi, non sarebbe comparsa. Nulla vieta di ammettere quest'azione favorente dell'iperemolisi. E difatti Bork ha descritto anatomicamente circa 12 casi di emocromatosi tipica in individui affetti da leucemia, da anemia perniciosa, da anemie gravi.

Infarciti i parenchimi di pigmento, ristretto ed occluso il lume dei vasi sanguigni, ne è logica conseguenza la loro degenerazione più o meno completa, più o meno estesa, con fatti riparatori connettivali: onde la deficienza funzionale più o meno grave dei vari organi colpiti. Da questo mio caso risulta ancora più confermata la teoria, in questi ultimi tempi balenata negli scritti di alcuni ricercatori, che cioè il diabete bronzino non è che la conseguenza di una primitiva malattia: l'emocromatosi. Non si tratta quindi di diabete mellito, che si impianta prima o dopo, indipendentemente dall'emocromatosi. Nel nostro caso si riconosce benissimo dall'anamnesi che il diabete è insorto in secondo tempo dalla comparsa della pigmentazione bruna della cute, dovuta in parte all'emosiderosi cutanea e in parte alla melanosi indotta dall'iposurrenalismo, causato dall'emosiderosi surrenalica. L'emocromatosi quindi a seconda dell'organo o degli organi che colpisce più intensamente e più estesamente, può estrinsecarsi clinicamente con sindromi diverse e con più sindromi insieme associate. Tanto è vero che l'emocromatosi può decorrere senza una sindrome di diabete pancreatico quando non ha colpito affatto o non ha colpito profondamente ed estesamente il pancreas (Erikhaus, Saggioro).

Dal punto di vista della *sintomatologia obbiettiva*, vi è la più grande varietà di forme cliniche, di gravità e di decorso. Possiamo avere la sindrome di un diabete pancreatico più o meno grave, con una tolleranza per i carboidrati più o meno ridotta, con una tendenza più o meno spiccata alla chetosi e all'acidosi a seconda della maggiore o minore invasione emosiderinica nelle insule, con decorso più o meno rapido a seconda della rapidità dell'estendersi dell'emosiderosi. Il diabete può essere l'unica sindrome; ma ad esso si può associare, come nel nostro caso, una forma di cirrosi epatica, con fegato grande, duro, con stasi portale e ascite più o meno precoci e più o meno spiccate, a seconda della proliferazione connettivale, con più o meno grave insufficienza epatica a seconda della più o meno completa degenerazione di tutto il parenchima epatico, fino al caratteristico quadro clinico del coma epatico. Si può associare una sindrome di iposurrenalismo con melanosi cutanea e delle mucose, con accumulo di pigmento alle solite parti predilette (pieghe palmari delle dita, mucosa boccale a livello della linea di contatto delle arcate dentarie superiore ed inferiore, ecc.), con ipotensione notevole, con crisi periodiche di collasso circolatorio, da cui è possibile sollevare il malato con tempestive somministrazioni di adrenalina e ipodermoclisi glicosate, con marcata sensibilità all'insulina, con acidosi notevolissima, dovuta al sommarsi di tre condizioni morbose squisitamente acidosizzanti: diabete pancreatico, ipoepatismo e iposurrenalismo (Marañon). Il malato può morire o in una crisi di collasso circolatorio, o per un coma dia

betico, o per un coma epatico, o per un coma misto diabetico ed epatico come nel nostro caso. E così possono aversi altre sindromi cardiache, endocrine, ecc.

In quanto alla *prognosi*, per ora risulta infausta. Per la *diagnosi differenziale*, basterà l'associazione di un diabete pancreatico di una certa gravità con una cirrosi epatica e con una melanosi cutanea solo per sospettare, mai per fare con sicurezza, la diagnosi di emocromatosi. Molti AA. insistono sullo speciale colorito bruno-metallico della cute come patognomonico dell'emocromatosi. Nel nostro caso tale tonalità metallica della melanosi cutanea mancava completamente. Ad ogni modo poichè è necessario formulare in vita con esattezza la diagnosi di diabete bronzino, cioè di emocromatosi con diabete pancreatico o eventualmente con altre sindromi, se non per la più razionale terapia, che finora manca, ma per i bisogni di una prognosi esatta e sicura; poichè in non rari casi pubblicati nella letteratura non fu possibile fare la diagnosi in vita con i soli dati che forniva l'osservazione clinica, ma fu fatta solo dopo la morte, io credo sia opportuno procedere ad una biopsia cutanea, dato che abbiamo nella pelle la migliore spia del processo emocromatosico. Si esciderà un pezzetto di cute nelle zone più pigmentate e si allestiranno preparati con la reazione del bleu di Prussia: il reperto di numerosi granuli bleu localizzati intorno ai vasi sanguigni del derma e intorno ai dotti glandolari ed escretori delle ghiandole sudoripare renderà indubbia la diagnosi di emocromatosi. Io credo che questa ricerca debba essere eseguita d'obbligo, poichè è abbastanza semplice per i mezzi di cui dispone anche il più piccolo Ospedale e per il lieve fastidio che può arrecare ai malati. Per la diagnosi di linfogranuloma, di leucemia, di neoplasma, di affezioni oscure intraaddominali si eseguono indagini diagnostiche ben più cruente e ben più fastidiose per i malati.

Credo sia opportuno insistere non doversi assolutamente fondare solo sulla presenza contemporanea della melanosi cutanea e della cirrosi epatica per far senz'altro diagnosi di cirrosi pigmentaria, intendendosi con questo termine una cirrosi emocromatosica. Non sempre la melanosi cutanea sarà data, oltre che dall'accumulo di melanina per un iposurrenalismo eventuale, dalla presenza di emosiderina nel derma. Spesso sindromi cliniche di melanosi cutanea e cirrosi epatica si rivelano al tavolo anatomico non dovuti assolutamente all'emocromatosi. Alcuni AA. francesi, ad es. Even, esagerando l'importanza del quadro clinico come unica base per formulare la diagnosi, hanno diagnosticato in vita per cirrosi pigmentaria dei casi, in cui all'autopsia non fu possibile svelare il minimo processo emocromatosico negli organi; e son giunti fino a dispiacersi di questo mancato reperto autoptico, quasi che la colpa fosse degli organi che non hanno convalidato la diagnosi clinica, piuttosto che della diagnosi clinica errata perchè basata su dati insufficienti. Even afferma che: « il exsiste, disons nous, des syndromes anatomo-cliniques de cirrhose cliniquement pigmentaires, et anatomiquement non pigmentaires! ». E ancora: « ce symptome (la siderosi epato-pancreatica), qui traduit un trouble de la fonction martiale du foie, nous convenons qu'il est particulièrement intense et frequent dans les cirrhoses pigmentaires; mais il n'en reste pas moins vrai qu'il peut manquer dans les cirrhoses cliniquement pigmentaires les plus typiques (et cette discordance anatomo-clinique *est très regrettable...*) »! Invece secondo noi non esistono cirrosi clinicamente o anatomicamente pigmentarie; l'attributo « pigmentario » deve necessariamente esprimere un concetto anatomico-patogenetico, cioè l'emocro-

matosi per alterato ricambio dei derivati emoglobinici, e non un concetto nosologico, cioè la melanodermia che non è sempre dovuta ad un solo processo morboso. Faremo diagnosi di cirrosi pigmentaria solo quando, mediante la biopsia cutanea da me in questo lavoro proposta potremo mettere in evidenza in un malato di cirrosi epatica ed eventualmente anche di diabete pancreatico e di iposurrenalismo, che la melanosi cutanea è dovuta anche ad accumulo di emosiderina, e quindi anche a turbe del ricambio dei derivati emoglobinici. In caso contrario parleremo di cirrosi (atrofica o ipertrofica a seconda dei casi) con melanodermia di altra origine individualizzabile con altre apposite ricerche. Credo sia molto più opportuno per la maggior chiarezza ed obbiettività ed esattezza limitar in tal maniera il concetto e quindi la diagnosi clinica di cirrosi pigmentaria.

Conclusioni.

Il diabete bronzino non è con molta probabilità che una sindrome parziale secondaria di un processo morboso primitivo: l'emocromatosi. Questa malattia non si sa ancora da quali fattori sia sostenuta; è possibile che la sua insorgenza sia facilitata da pregressa malaria. da abitudini alcooliche, da turbe croniche gastro-intestinali. È quasi esclusiva dei maschi e tal fatto mi suggerisce la possibilità fondata finora solo su dati di fatto probativi e che ha bisogno di essere discussa e dimostrata, che i suoi fattori specifici e determinanti siano turbamenti della funzione interna genitale. Le lesioni anatomo-patologiche consistono in un deposito abbondantissimo, molto più abbondante che in qualsiasi forma morbosa, di emosiderina negli elementi cellulari del parenchima di quasi tutti gli organi del nostro corpo, con speciale predilezione per il fegato, con degenerazione più o meno estesa o con riparazione connettivale dei fatti degenerativi. La patogenesi di questa emosiderosi massiva consiste, secondo la maggioranza degli AA., nella diminuita efficienza degli organi o dei sistemi di cellule, che normalmente hanno la funzione di elaborare le sostanze derivate dal catabolismo dell'emoglobina, di ulteriormente elaborare l'emosiderina, per cui questa infarcisce i parenchimi di quasi tutti gli organi. Ma allo stato attuale delle conoscenze non mi sembra logico escludere la possibilità che l'emosiderina se non può essere ulteriormente elaborata in maniera normale è perchè, a causa di una aumentato potere di ritenzione che hanno su di essa le cellule dei tessuti (fatto primitivo), resta immobilizzata in questi, provocandone la degenerazione. In seguito alle lesioni indottevi, si hanno sindromi morbose varie a seconda degli organi colpiti e della gravità con cui sono colpiti: diabete pancreatico, cirrosi epatica, iposurrenalismo, turbe della funzione miocardica, sindromi endocrine le più svariate, melanosi cutanea di origine mista per l'iposurrenalismo e per l'emosiderosi. La prognosi è infausta; e per la diagnosi si propone, in tutti quei casi in cui non è possibile farla in vita per il sospetto che la melanosi cutanea non sia dovuta al solo iposurrenalismo, di eseguire una biopsia cutanea e sul pezzo di cute asportato eseguire la ricerca microscopica del ferro, che in caso positivo risulterà disposto intorno ai vasi sanguigni del derma e intorno alle glandole sudoripare e ai loro dotti escretori.

Si descrive un caso di diabete bronzino, di cui si riporta il reperto d'autopsia, disgraziamente incompleta, e di cui si descrivono minutamente

le alterazioni istologiche del fegato, del pancreas, del surrene, della milza, della cute. E dalle considerazioni che si fanno, trattando della malattia, sorgono nuove questioni, di cui urge la soluzione: assodare con più esattezza se l'emocromatosi è veramente così frequente nel sesso maschile, in modo da giustificare l'ipotesi di probabili fattori di disendocrinia genitale nella genesi della malattia; appurare se la emocromatosi consiste o nella deficiente elaborazione normale dell'emosiderina, o primitivamente nella patologica fissazione dell'emosiderina nelle cellule per aumentata affinità di queste per questo pigmento; stabilire la natura e l'istopatogenesi delle arteriti e delle endoarteriti obliteranti che si trovano in alcuni organi affetti dall'emocromatosi e l'importanza che esse possono avere sulla produzione dei fatti degenerativi.

RIASSUNTO.

Si descrive un caso tipico di diabete bronzino, studiato sia clinicamente che anatomicamente. Il caso dà all'A. l'opportunità di discutere intorno all'essenza di questa forma morbosa. Si tratta di una malattia fondamentale, l'emocromatosi, che, a seconda degli organi che colpisce, può dare sindromi variamente associate: diabete pancreatico, cirrosi epatica, iposurrenalismo, ecc. L'A. richiama l'attenzione su parecchi punti oscuri: sulla possibilità che una deficiente o alterata funzione testicolare possa influire favorevolmente sullo sviluppo dell'emocromatosi; se questa è dovuta a insufficienza degli organi nell'elaborazione dei derivati dell'emoglobina o non piuttosto ad una fissazione dell'emosiderina nei parenchimi; sull'importanza che possono avere i fatti di endoarterite obliterante notati dall'A. nel determinismo delle lesioni degli organi; sull'importanza della biopsia cutanea per la diagnosi clinica dell'emocromatosi.

BIBLIOGRAFIA.

AMBARD, BOYER et SCHMIDT. Bull. Soc Médicale des Hôpit. de Paris, 22 ottobre 1926.
BASTAI. Minerva Medica, 1932.
BORK. Virchow's Arch., 269, 1928.
FRISCH. Wien. Arch. f. inn. Med., 1922.
HANOT et CHAUFFARD. Revue de Méd., 1882.
HENKE-LUBARSCH. Handbuch der spezielle pathol. Anatomie, Band. I, Teil. II, S. 474; Band. VIII, S. 982.
KUHL. *Klin. wissenschaftl. Abende des Luitpoldkrankenhauses.* Wurzburg, 1924.
LABBÉ. *Leçons cliniques sur le diabète.* Masson, Paris, 1932.
MARCHIAFAVA. Il Policlinico, Sez. Med., vol XXXV, 1928; Il Policlinico, Sez. Prat., 1929.
MARCHIAFAVA e NAZARI. Il Policlinico, Sez Med., 1911.
MICHELI. Haematologica, XII, 1931.
QUINQUE. Deut. Arch. f. Klin. Med., 25-27, 1880.
RECKLINGHAUSEN. Versamml. deut. natur. med. Aertzte, 1889.
ROGER EVEN. *Les cirrhoses pigmentaires du foie. Etude clinique et expérimentale.* Thèse de Paris, 1932.
SAGGIORO. Giornale di Clinica Medica, 1928.
SIMMONDS. Berl. Klin. Woch., 1909.
STETSON and PETERS Arch. f. intern. Med., 50, 226, 1932.
STETSON and FERRIS. Ibidem.
TAYLOR, STIVEN and REID. Journ. of Pathology, 34, 793.
WEGNER. Zeit. f. klin. Med., 107, 1928.

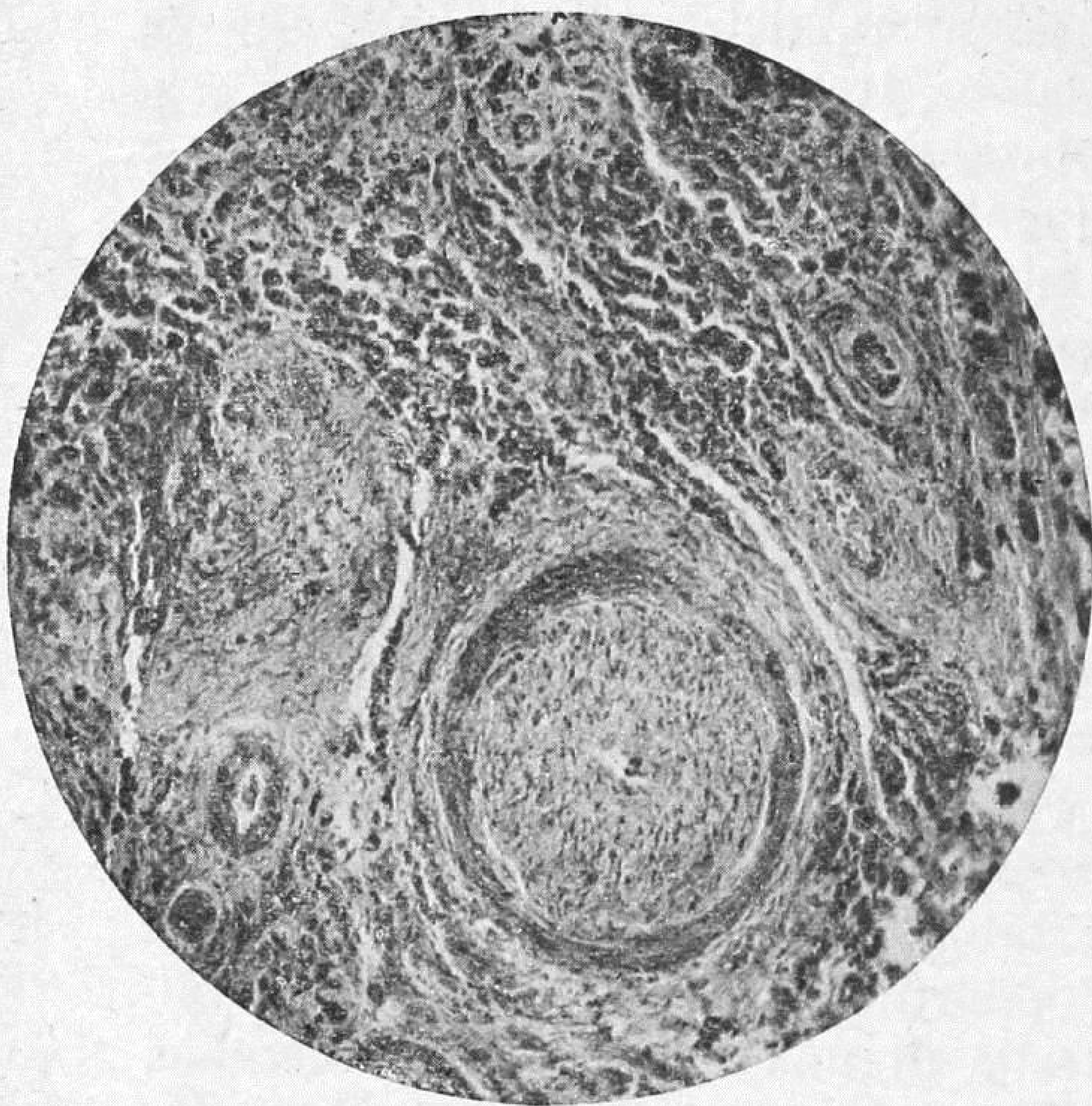


FIG. 1. — Fegato. Colorazione col metodo di Perls. Endoarterite obliterante di un grosso ramo arterioso. Ispessimento delle pareti delle arteriole. Vasi biliari neoformati. Cellule epatiche necrotiche infarcite di pigmento ferrico. Scomparsa la tipica struttura del fegato.

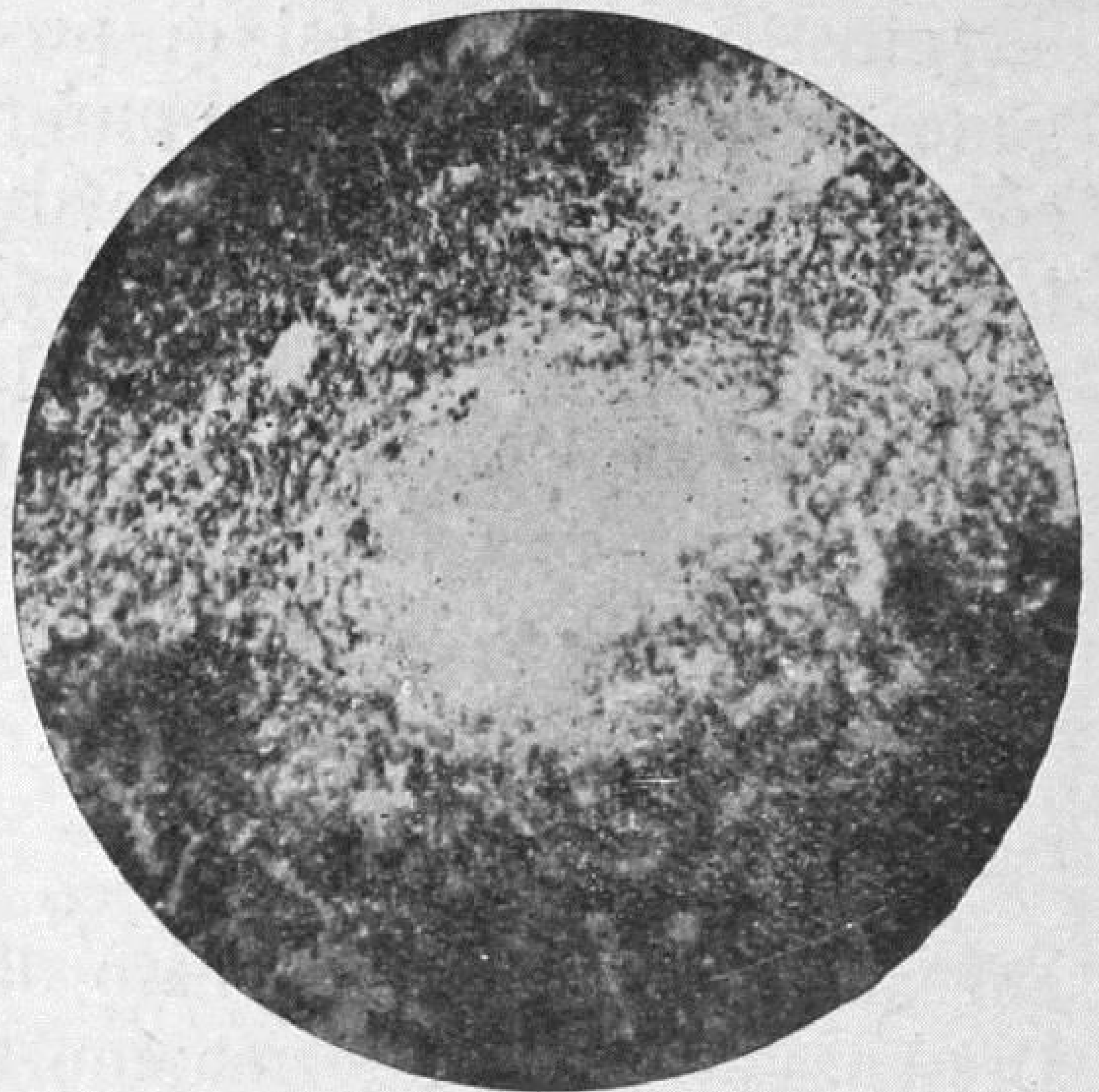


FIG. 3. — Milza. Colorazione col metodo di Perls. La microfotografia è stata eseguita con lastra sensibile al rosso. Si vedono due follicoli linfatici del tutto privi di granuli di ferro, appariscenti nella figura come due grandi spazi chiari, per aver il rosso dei nuclei fortemente impressionata la lastra. All'intorno la polpa splenica ricca di ferro.



FIG. 2. — Pancreas. Colorazione col metodo di Perls. Zona superficiale della glandola. Cellule necrosate danti la reazione del ferro. Scomparsa la tipica struttura del pancreas.

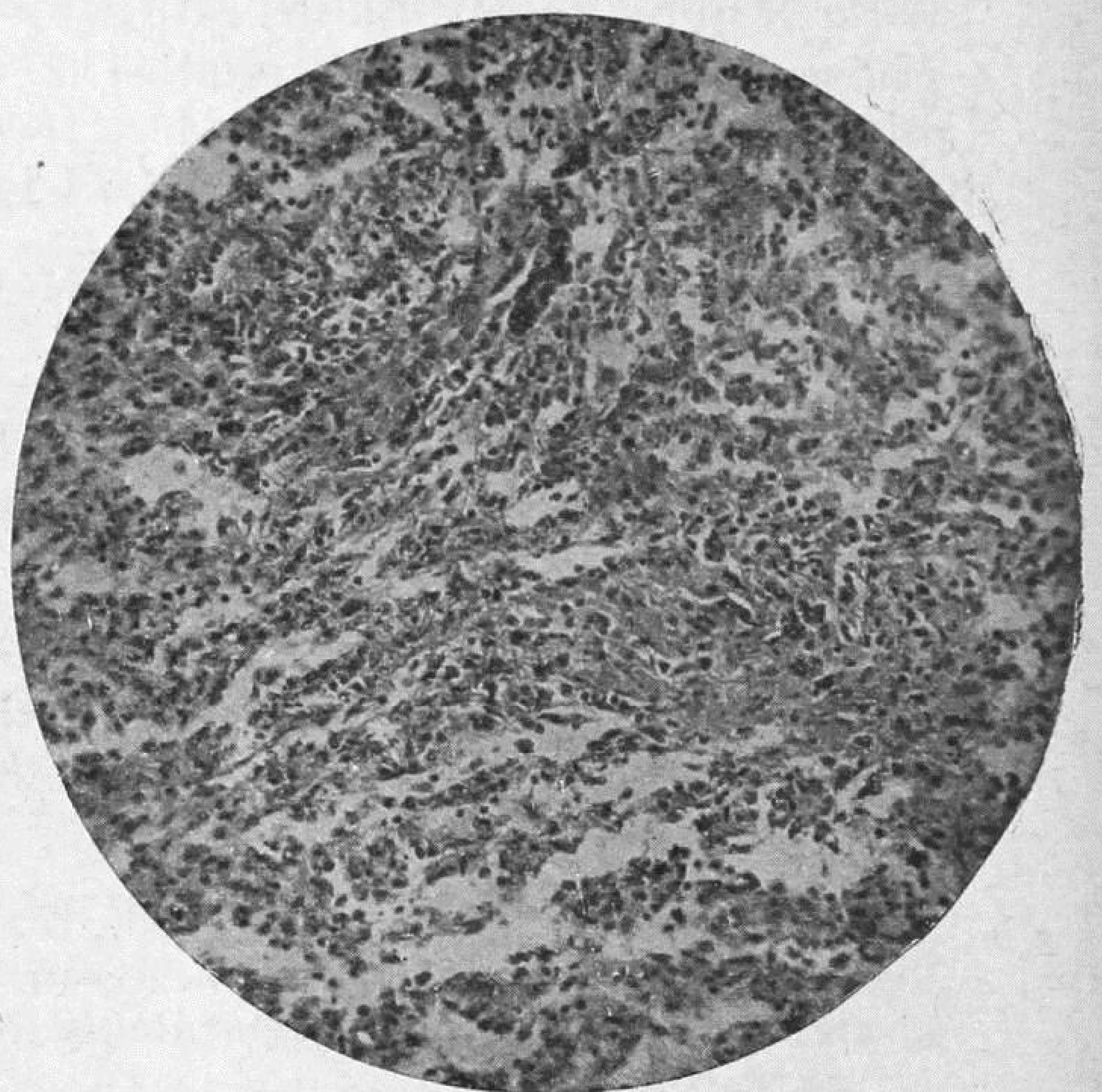


FIG. 4. — Milza. Colorazione al van Gieson. Zona di polpa con incipienti fatti di sclerosi.

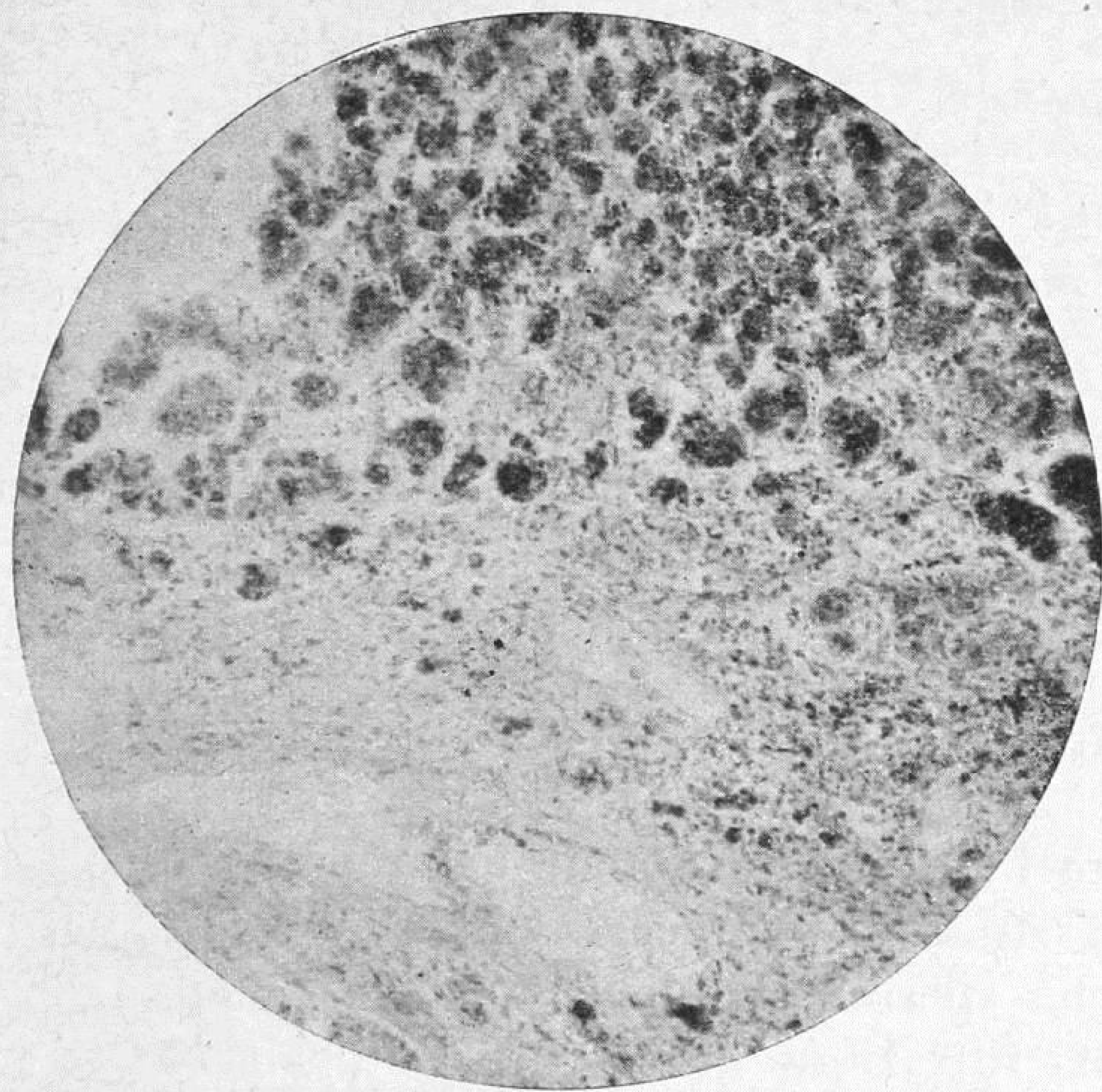


FIG. 5. — Surrene. Colorazione col metodo di Perls. Punto della reticolare ricca di ferro. Si nota la midollare costituita da connettivo adulto, in cui si scorge qualche cellula midollare piena di pigmento ferrico.

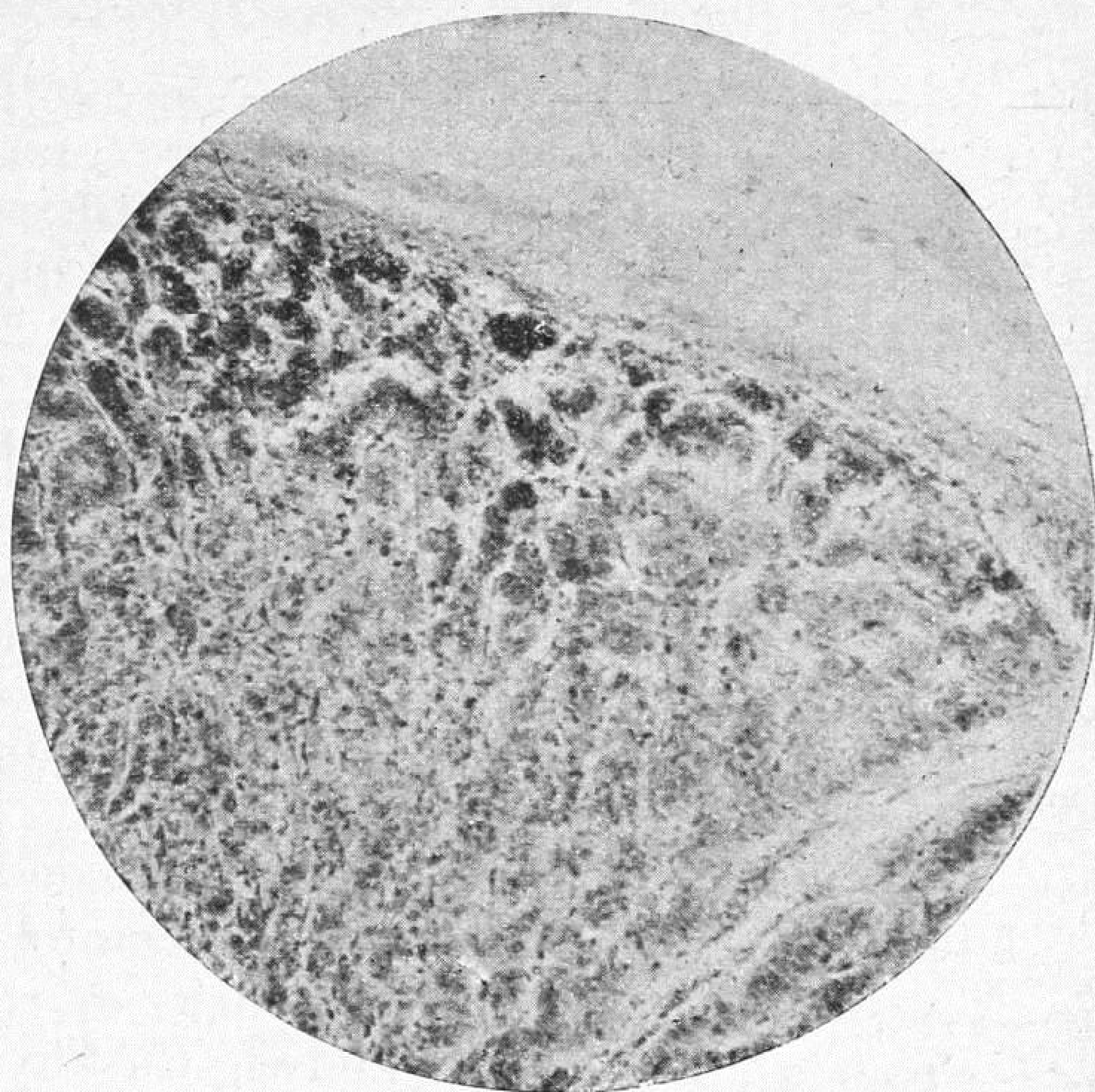


FIG. 6. — Surrene. Colorazione col metodo di Perls. Si noti la ricchezza della glomerulosa in pigmento ferrico a paragone della quasi completa assenza nella fascicolata.

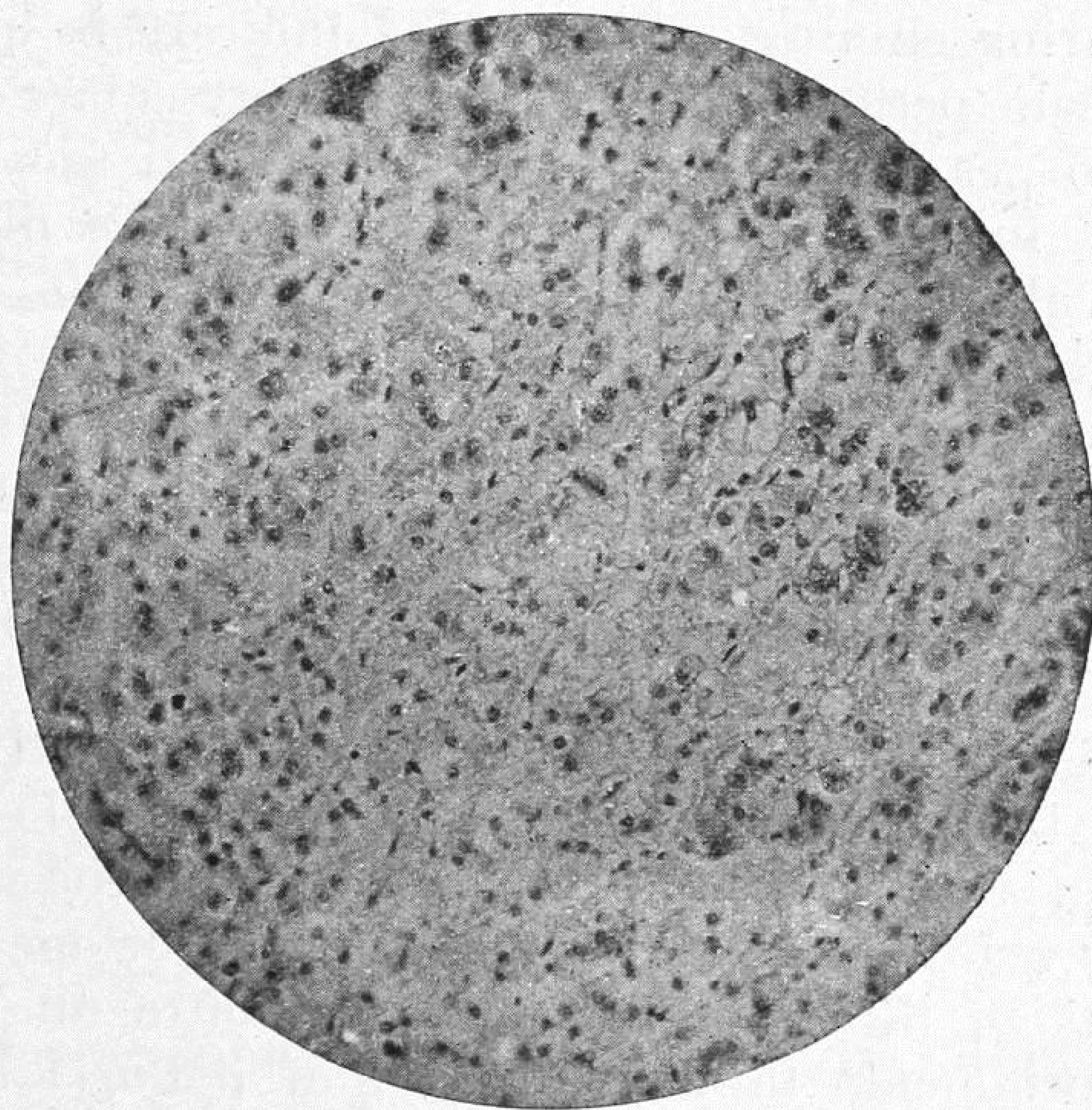


FIG. 7. — Surrene. Colorazione all'ematossilina-eosina. Zona della fascicolata con le cellule degenerate e i nuclei scomparsi

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Pavia.
Direttore: Prof. A. Ferrata.

La funzionalità renale studiata col metodo di Rehberg.

Considerazioni generali e suo comportamento di fronte a sostanze vasomotorie.

Dott. Mauro Gavazzeni.

Le possibilità di indagare e conoscere l'attività funzionale del rene sono notevolmente aumentate in seguito agli studi di Rehberg. Questo Autore, basandosi su un forte numero di ricerche sperimentali e cliniche e in appoggio alla teoria di Ludwig-Cushny della filtrazione glomerulare e del riassorbimento tubulare, ha elaborato un metodo di esplorazione dell'attività funzionale del rene che permette di apprezzare e calcolare esattamente la quantità di liquido che in un dato periodo di tempo viene eliminata attraverso i glomeruli renali (filtrato glomerulare) e la quantità del filtrato stesso che viene riassorbita durante il suo passaggio attraverso i tubuli.

Il metodo è basato sul presupposto, da Rehberg enunciato in base a svariate esperienze, che la creatinina sia una sostanza eliminata in concentrazione uguale a quella sanguigna e che essa non venga riassorbita dai tubuli: il rapporto di concentrazione della creatinina nel sangue e nell'urina e la quantità di urina eliminata vengono ad indicare la quantità di filtrato formatosi in un dato periodo di tempo e a rappresentare la concentrazione che esso ha subito per opera dei tubuli. Nei soggetti sani, nel caso di una moderata diuresi, in condizioni abituali di bevuta e di alimentazione, i valori del filtrato glomerulare sono compresi — secondo Rehberg e Holten — fra 116 e 186 cmc. per minuto: il 97-99 % del liquido filtrato viene riassorbito dai tubuli, mentre il rimanente viene eliminato sotto forma di urina.

Le modalità di esecuzione e i dettagli di tecnica del metodo da Rehberg proposto sono stati da me precedentemente riportati, accanto ad una disamina dei dati in favore e delle obbiezioni che più facilmente si possono muovere alla concezione e alle conclusioni di Rehberg.

Gli studi fatti col metodo di Rehberg non sono stati finora molto numerosi. Holten e Rehberg, applicando detto metodo allo studio della funzionalità renale in casi di nefropatie acute e croniche (glomerulo-nefriti, amiloidosi renale, nefrosi) hanno constatato una riduzione più o meno marcata della quantità di filtrato glomerulare; e inoltre una diminuzione dell'attività di riassorbimento tubulare in casi di poliuria da nefropatia cronica. Nelle nefrosi invece hanno riscontrato valori perfettamente normali non solo di filtrazione, ma anche di riassorbrimento.

Dati consimili sono stati ottenuti da Wyschegorodzewa e personalmente da me in una prima serie di casi di nefropatie; a quelli vengono aggiunte

le seguenti osservazioni, concernenti ulteriori prove in casi di nefropatie varie e riferentesi esclusivamente al metabolismo dell'acqua (tabella n. 1).

TABELLA N. 1. — *Casi di glomerulo-nefrite acuta.*

Caso N.	COGNOME E NOME	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
1	Cis. Alfr.	152.30	2.15	70.83	54	0.90	63.74	62.84	98
2	Cod. Brun.	181	4.81	37.62	12	0.20	7.52	7.32	97
	Id. dopo 20 giorni	115.30	4.10	28.12	46	0.76	21.37	20.61	96
	Id. dopo 3 mesi. .	190	2.10	90.47	79	1.31	118.51	117.20	98
3	Prott. Franc. . . .	42.80	2.32	18.44	75	1.25	23.05	21.80	95
4	Cer. Est.	126.20	1.80	70.11	45	0.75	52.58	51.83	96

TABELLA N. 2. — *Casi di glomerulo-nefrite cronica.*

Caso N.	COGNOME E NOME	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
1	Mar. Ang.	240	3.30	72.72	56	0.93	67.62	66.69	98
2	Resch. Vit.	150	4	37.50	79	1.32	49.50	48.18	97
3	Camp. San. . . .	147.6	3.72	39.66	184	3.06	121.35	118.29	96
4	Melz. Mar.	56	4.65	12.04	40	0.66	7.94	7.28	92
5	Bossi Sev.	76.40	2.46	31.06	72	1.20	37.27	36.07	96
6	Rogn. Car.	88	2.75	32	90	1.50	48	46.50	95

TABELLA N. 3. — *Casi di nefrosi.*

Caso N.	COGNOME E NOME	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
1	Per. Pier.	281	2.25	124.80	61	0.01	126.04	125.03	99
	Id. dopo 25 giorni	110	1.78	61.62	79	1.31	80	78.69	98
2	De Vecchi Ang. .	46.66	2.50	18.66	179	2.98	55.60	52.62	95

Nei casi di glomerulonefrite acuta si osserva una diminuzione della quantità di filtrato, diminuzione che può raggiungere cifre notevolmente basse: la cifra minima osservata è di cmc. 7,32 nel caso n. 2. Nello stesso caso dopo 20 giorni si ebbero valori di filtrazione lievemente più alti (21,37) e dopo tre mesi valori normali (118,51), il che proverebbe, in questa, come in pre-

cedenti osservazioni, che al miglioramento delle condizioni di funzionalità renale nella glomerulonefrite acuta si accompagna aumento della filtrazione e della diuresi, mentre il riassorbimento subisce pure modificazioni, però non molto marcate (nel caso n. 3 si osserva un valore percentuale di riassorbimento di 95, il che spiega la diuresi relativamente buona (75 cmc.) in confronto con un valore di filtrazione (23,05) notevolmente basso).

Nella glomerulonefrite cronica si ha pure una diminuzione dei valori di filtrazione, che possono raggiungere cifre estremamente basse come nel caso n. 4, venuto a morte il giorno successivo, in preda a coma (in questo paziente si aveva: creatinina nel sangue senza somministrazione: mmgr. 3,30 %; azotemia: 2,50; reazione xantoproteica: 90; indacanemia: 4,40 %).

Gli altri dati riportati permettono di giungere alle medesime conclusioni che vennero già precedentemente formulate in base allo studio di casi consimili.

Nella terza tabella sono riportati i dati ottenuti in due casi di nefrosi lipoidea. Nel caso n 2 (De Vecchi Ang.) non si trattava di una forma pura, poichè nel sedimento urinario, accanto a numerosi granuli lipoidei, esistevano globuli rossi in notevole quantità. (Altri dati riferentisi allo stesso caso: albumina urine 12 ‰; diuresi media 24 ore: cmc. 700; pressione sanguigna normale: azotemia 0,38 ‰; colesterinemia 4,80 ‰; reazione Wassermann, negativa).

In questo caso i valori di filtrazione erano abbassati (cmc. 56,60) e pure il riassorbimento era compromesso, avendo ottenuto una cifra percentuale di riassorbimento di 95.

Nel caso n. 1 (Per. Pierina) si trattava al contrario di una forma pura di nefrosi lipoidea.

Quando venne eseguita la prima prova si avevano i seguenti dati: diuresi media 24 ore: cmc. 950; albumina urine: 11 ‰; azotemia 0,25 ‰; prove diluizione e concentrazione normali; pressione sanguigna normale; nel sedimento granuli birifrangenti e non globuli rossi. In tale momento i valori di filtrazione (F: 126,04) e di riassorbimento (125,03, percentuale 99) erano perfettamente normali e questo in pieno accordo con il rilievo fatto da Holten e Rehberg e con altri dati personali della buona funzionalità renale non solo nella filtrazione, ma anche nel riassorbimento.

La prova venne ripetuta dopo 25 giorni, quando le condizioni generali della paziente erano notevolmente peggiorate. In quel momento si aveva:

Diuresi media 24 ore	= cmc. 500	Azotemia	= 0,30 ‰
Pressione sanguigna	= normale	Proteine totali	= 3,31 ‰
Metabolismo basale	= — 22	Siero-Albumine	= 1 ‰
Albumina urine	= 42 ‰	Siero globuline	= 2,31 ‰
		Cloruremia	= 7 ‰
		Colesterinemia	= 9,2 ‰

La prova eseguita in quel momento dimostrò valori di filtrazione un po' abbassati (F: 80,00) e pure una diminuzione del riassorbimento (F: 78,69, percentuale 98); queste modificazioni non sono però molto profonde e permettono di ritenere — tenendo conto delle variazioni generali della paziente molto marcate — che la funzione di filtrazione e di riassorbimento dei tubuli nella nefrosi lipoidea pura allo stadio iniziale siano perfettamente normali.

Come vien dato di rilevare nei casi di glomerulonefrite acuta passati a guarigione, nel caso di nefrosi lipoidea e in soggetti normali i valori di filtrato glomerulare da me osservati si avvicinano molto ai valori ottenuti

da Rehberg nei soggetti sani della sua patria (Danimarca), valori dianzi riportati.

Nakazawa e Kusakari hanno eseguito determinazioni del filtrato glomerulare nei giapponesi, ed hanno riscontrato per i soggetti sani valori un po' più alti di quelli di Rehberg, e precisamente: massimo 200 cmc, minimo 150 cmc., con una media di 177,1 cmc. Anche per i valori del riassorbimento le medie dei due Autori giapponesi sono simili a quelle ottenute da Rehberg; personalmente io pure ho ottenuto nei normali una percentuale del 97-99 %, salvo in qualche soggetto in cui, pur attenendomi strettamente al metodo, ho riscontrato cifre lievemente inferiori alla norma.

Concordano con i valori dei precedenti osservatori i valori medi di filtrazione e di riassorbimento ottenuti da Poulsson. Questo Autore ha esteso, come il Wyschegorodzewa, l'applicazione del metodo allo studio della funzionalità renale in alcuni casi di diabete insipido giungendo alla conclusione di una diminuita attività di riassorbimento da parte dei tubuli. Ugualmente hanno potuto mettere in rilievo questa alterazione nel diabete insipido le osservazioni di Villa e Gavazzeni. Dagli stessi Autori sono state inoltre studiate le modificazioni che filtrazione e riassorbimento subiscono sotto l'influenza di vari ormoni nel diabete insipido e nei soggetti normali; questi rilievi, oggetto di una nota dei due Autori, sono stati ampiamente riportati e discussi, per quanto riguarda il diabete insipido, da Villa nella sua recentissima monografia sul ricambio idrico.

Concordanti con le osservazioni di Villa e Gavazzeni son quelle di Chrometzka e Unger, i quali, seguendo la tecnica di Rehberg, hanno rilevato che nel soggetto sano il punto d'azione dell'ormone ipofisario sul rene è il tubulo renale, però per quanto riguarda l'ormone tiroideo non è stato loro possibile osservare modificazioni nella diuresi e nella filtrazione glomerulare.

Gli stessi Autori hanno pure applicato il metodo di Rehberg allo studio del comportamento del filtrato glomerulare di fronte ad alcune sostanze diuretiche (urea, diuretina, Novasurol, Salyrgan), giungendo alla deduzione che l'azione di queste sostanze si esplica attraverso una riduzione del riassorbimento tubulare. Questo in pieno accordo con le contemporanee conclusioni da me personalmente dedotte dallo studio dell'azione di un numero maggiore di sostanze diuretiche: « La diuresi da Urea, Teobromina, Diure-« tina, Caffeina, Azotato di Potassio, Acetato di Potassio e da Diuretici mer-« curiali (Novasurol, Salyrgan) è da ritenersi come una diuresi prevalente-« mente tubulare ».

Chrometzka e Unger, nelle loro conclusioni generali, fanno rilevare come in tutte le prove sperimentali eseguite essi non abbiano ottenuto, nei soggetti sani e di fronte alle sostanze ormonali e diuretiche usate, modificazioni importanti a carico della quantità di filtrato glomerulare, ma solo variazioni nel potere di riassorbimento dei tubuli. Queste osservazioni ed altre argomentazioni dedotte dai calcoli eseguiti induce gli Autori a emettere l'ipotesi di una eventuale possibilità di secrezione tubulare della creatinina. Essi si avvicinano in tal modo all'idea di Marshall e Crane; si può però qui subito far notare che contro questo modo di vedere stanno le ricerche di molti Autori e fra queste importanti e recenti quelle di Poulsson nel cane florinizzato, di Rehberg e di Poulsson sul comportamento della creatinina e dei solfati, di Mac Kay e Cockrill, di Kusakari, di Schmitz, ecc.

Conferme indirette ai dati ottenuti col metodo di Rehberg sulla funzionalità renale di fronte ad ormoni ed a farmaci diuretici si possono pure dedurre dalle conclusioni cui sono giunti attraverso condizioni sperimentali svariate e molteplici, numerosi Autori, in ispecie con alcune sostanze più frequentemente usate (diuretici mercuriali, ormone ipofisario): il riportarle qui riuscirebbe troppo lungo.

Il rilievo invece fatto da Chrometska e Unger che le variazioni della funzionalità renale con l'ormone ipofisario e con alcuni diuretici si esplicano sempre e solo attraverso modificazioni dell'attività tubulare, è degno di rilievo.

Infatti nelle esperienze personali su soggetti sani si è verificata la stessa cosa per tutti i diversi farmaci diuretici usati; lo stesso si è avuto nelle esperienze di Villa e Gavazzeni in casi di diabete insipido con l'ormone ipofisario e con l'insulina, e in soggetti sani con gli stessi ormoni. Le variazioni del filtrato glomerulare sono invece state assai ridotte e talora nulle con i farmaci diuretici e si sono modificate solo in misura ineguale di fronte all'adrenalina e alla tiroxina.

Anche con l'applicazione del metodo di Rehberg allo studio della funzionalità renale sotto l'influsso della diatermia (sulla regione lombare), venne osservata un'aumentata diuresi per diminuita attività di assorbimento da parte dei tubuli.

Tutto questo mi ha indotto a studiare il comportamento della funzionalità renale di fronte a sostanze vasodilatatrici, nell'intento (oltre che di estendere e completare le osservazioni sull'argomento) di ricercare se si possono in tal modo osservare modificazioni ampie e marcate del filtrato glomerulare, o se invece sempre e per la massima parte le variazioni della diuresi si debbano ricondurre, in base a quanto si può dedurre dal metodo di Rehberg, a modificazioni dell'attività tubulare.

Come per le precedenti osservazioni personali la ricerca è stata eseguita su soggetti giovani e sani, a digiuno assoluto da almeno 12 ore (con valori di filtrato glomerulare quindi molto più bassi di quelli ottenuti da Rehberg e riferentisi a soggetti non a digiuno); ciò è stato fatto, oltre che per uniformità di metodo, perchè in tal modo le oscillazioni possono essere eventualmente più ampie e più facilmente rilevabili, restando inoltre escluso ogni possibile fattore capace di interferire e modificare le condizioni di funzionalità del rene. Poichè i valori di filtrato glomerulare nelle condizioni sperimentali più sopra riferite variano notevolmente da soggetto a soggetto, ho eseguito sempre una prova preliminare senza somministrazione della sostanza in esame: questa veniva data il giorno successivo nelle identiche condizioni sperimentali, e i dati così ottenuti venivano paragonati fra loro. L'osservazione è sempre stata eseguita per un periodo di 60 minuti primi e i calcoli riferiti esclusivamente alla filtrazione e al riassorbimento dell'acqua.

Le sostanze vasodilatatrici usate, e somministrate per via ipodermica, sono le seguenti: Acetilcolina Roche (gr. 0,20); Pilocarpina cloridrato (gr. 0,02); Istammina (Imido Roche soluz. 1 ‰, cmc. 1).

Per ogni sostanza si è tenuto conto del grado di reazione determinata nel soggetto. I dati risultanti e riferentisi alla prima ora immediatamente successiva alla somministrazione della sostanza e concernenti il metabolismo dell'acqua, sono riportati nella tabella n. 4.

TABELLA N. 4 — *Sostanze vasodilatatrici.*

N. della prova	CONDIZIONI SPERIMENTALI	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
1	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua Ore 9	100.00	2.54	30.30	118	1.96	77.05	75.09	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Acetilcolina* Ore 9	140.00	3.03	46.60	144	2.08	96.92	94.84	97
2	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua Ore 9	174.00	3.45	50.40	40	0.66	33.26	32.60	98
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Acetilcolina* Ore 9	152.90	3.15	48.57	97	1.61	78.20	76 60	98
3	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 200 Acqua Ore 9	88.23	2.00	44.11	48	0.80	35.28	34.48	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 200 Acqua + *Acetilcolina* Ore 9	66.66	1.95	34.15	145	2.42	82.64	80 23	97
4	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua Ore 9	129.70	2.85	45.50	15	0.25	12.42	12.17	99
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Pilocarpina* Ore 9	129.60	3.95	32.80	60	1.00	32 81	31.81	96
5	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua Ore 9	126.60	3.33	38.01	32	0.53	20.14	19.61	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Pilocarpina* Ore 9	142 20	3.70	38.44	96	1.60	61.50	59.90	98
6	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua Ore 9	89.70	2.26	44.30	87	1.45	64.20	62.80	98
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Pilocarpina* Ore 9	106.00	2.20	46.40	143	2.38	110.43	108.05	97

Segue: Tabella N. 4 — *Sostanze vasodilatatrici.*

N. della prova	CONDIZIONI SPERIMENTALI	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60'	Urine cmc. in 1'	Filtrato glomerulare cmc. in 1'	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1'	Percentuale di riassorbimento
7	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	129.70	2.85	45 50	15	0.25	12.42	12.37	99
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 100 Acqua + *Istammina*								
	Ore 9	87.50	3.26	26.80	106	1.76	44.16	42.80	96
8	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	66.66	1.25	53.32	40	0.66	35.19	34.53	98
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Istammina*								
	Ore 9	122.80	1.30	94.46	94	1.56	147.35	145.79	98
9	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	88.23	2.00	44.11	48	0.80	35 28	34.48	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Istammina*								
	Ore 9	108.00	1.92	56.25	106	1.76	89.00	87.24	96

Se si prendono in considerazione e si passano in rapida rassegna i dati analitici dianzi riportati, si può osservare che in seguito a somministrazione di acetilcolina (gr. 0,20) il filtrato glomerulare ha presentato in tutte e tre le prove (Tab. IV, n. 1, 2, 3) un netto aumento, accompagnato da un parallelo aumento della diuresi, specialmente marcato nella prova n. 3. Il riassorbimento si è mantenuto sempre invariato permettendo di desumere dalle prove eseguite, notevolmente concordanti nei risultati, per un aumento della diuresi da aumentata filtrazione.

Con la somministrazione di pilocarpina (cloridrato pilocarpina gr. 0,02) si sono ottenuti risultati uniformi (tav. IV, prove n. 4), 5, 6). In tutte le prove si è avuto un aumento della diuresi oraria, talora anche marcato, come nella prova n. 4 (da notarsi che nello stesso soggetto senza somministrazione di pilocarpina si ebbero valori molto bassi). Il filtrato glomerulare in tutte le prove è aumentato e in maniera relativamente uniforme, mentre il riassorbimento ha presentato modificazioni notevoli; infatti nella prova n. 5 la percentuale di questo ha segnato un aumento da 97 a 98; nella prova n. 6 al contrario è passata da 98 a 97, per scendere in misura molto più accentuata nella prova n. 4 (da 99 a 96).

Simile comportamento si è avuto con somministrazione di Istammina (Imido cmc. 1, soluz. 1 ‰, tab. IV, n. 7, 8, 9). In tutte le prove aumento della diuresi, nettissimo nella prova n. 7 dove si è sestuplicato (diuresi molto scarsa nella corrispondente prova preliminare senza istammina). Nella prova

n. 8 i valori del filtrato glomerulare hanno subito un aumento (valori circa quadrupli) ma in misura non parallela a quella segnata dai valori della diuresi: la differenza va riferita ad un diminuito riassorbimento che, dai calcoli, è risultato esser passato da 99 % a 96 %. Anche nella prova n. 9 si è avuto una modificazione, meno accentuata però, nel riassorbimento (percentuale da 97 a 96) accanto ad un'aumentata filtrazione: questa si è mostrata pure innalzata nella prova n. 8, prova in cui i valori percentuali di riassorbimento si sono mantenuti invariati.

Nella tabella seguente (n. 5) sono riportati i dati ottenuti con sostanze vasocostrittrici, e precisamente con Ergotamina tartarica (Gynergen Sandoz gr. 0,0005); Efetonina (Merck 1 cmc.); Atropina solfato (gr. 0,0001), somministrate per via ipodermica.

I dati si riferiscono al metabolismo dell'acqua, nella prima ora immediatamente successiva alla somministrazione della sostanza.

Con l'ergotamina (n. 10, 11, 12) si è avuto in tutti i casi un aumento dei valori di filtrazione, notevole nella prova n. 11 e meno marcato nelle prove n. 10 e 12. Le variazioni della diuresi sono invece state diverse: nella prova n. 11 infatti non si sono avuti aumenti nella quantità di urina eliminata, il che si può spiegare osservando che nella prova preliminare i valori erano molto scarsi in base ad un potere di riassorbimento ai limiti massimi (99 %), mantenutosi tale anche di fronte all'Ergotamina. Il riassorbimento è rimasto invariato nella prova n. 11, e ha segnato un lieve aumento nella prova n. 10, passando da 97 % a 98 %; ciononostante si è avuto un discreto aumento della quantità di urina eliminata.

Con l'Efetonina si è pure avuto un aumento della filtrazione, notevole nelle prove n. 13 e 15, e meno netto nella prova n. 14. In tutte e tre le prove ha tenuto dietro un aumento nella quantità di urina eliminata, aumento proporzionalmente costante. Il riassorbimento ha presentato invece delle modificazioni, non molto accentuate ma contrastanti: infatti, mentre nella prova n. 13 non ha mutato, nella prova n. 14 è sceso dal valore percentuale di 97 a quello di 96; nella prova n. 15 ha mostrato un lieve aumento, da 96 % a 97 %.

Un comportamento non molto netto si è pure avuto con l'Atropina. Questa sostanza infatti, mentre nelle prove n. 17 e 18 ha dato un aumento notevole della filtrazione nella prima e discreto nella seconda, ha determinato invece una diminuzione della filtrazione nella prova n. 16, in cui da 77,05 di filtrato si è passati a 74,98. Così la quantità di urina eliminata si è abbassata da 118 cmc. a 98 cmc. nella prova n. 16, mentre ha segnato un aumento nelle altre prove. Il riassorbimento si è modificato nella prova n. 17 passando dai valori percentuali di 97 % a 98 %, mentre nelle altre due prove è rimasto immodificato.

Questi sono i dati ottenuti con l'applicazione del metodo di Rehberg, dati non certo numerosi, e nel loro complesso notevolmente discordanti, tali da permettere con molte riserve solo alcuni rilievi generici. Il filtrato glomerulare si modifica sia con sostanze vasodilatatrici (Acetilcolina, Pilocarpina, Istamina) che con sostanze vasocostrittrici (Ergotamina, Efetonina, Atropina): le modificazioni, talora notevoli, talora assai scarse, sono sempre nel senso di un aumento. Questa discordanza di reperti è stata pure rilevata (Villa e Gavazzeni) con l'uso di un'altra sostanza vasocostrittrice e

TABELLA N. 5. — *Sostanze vasocostrittrici.*

N. della prova	CONDIZIONI SPERIMENTALI	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
10	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	157.6	2.45	64.30	37	0.61	23.79	23.18	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Ergotamina*								
	Ore 9	214.92	2.40	89.55	46	0.77	68.95	68.18	98
11	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	129.70	2.85	45.50	15	0.25	12.42	12.17	99
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Ergotamina*								
	Ore 9	152.10	2.80	54.32	14	0.23	54.32	54.09	99
12	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	89.70	2.26	44.30	87	1.45	64.20	62.80	98
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Ergotamina*.								
	Ore 9	95.70	2.22	43.50	108	1.80	78.30	76.50	98
13	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	66.66	1.25	53.32	40	0.66	35.19	34.53	98
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Efetonina*								
	Ore 9	122.80	1.30	94.46	94	1.56	147.35	145.79	98
14	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	88.23	2.00	44.11	48	0.80	35.28	34.48	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Efetonina*								
	Ore 9	108.00	1.92	56.25	106	1.76	89.00	87.24	96
15	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	85.60	3.65	23.45	114	1.90	44.55	42.65	96
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Efetonina*								
	Ore 9	166.00	2.90	57.24	190	3.10	177.44	174.34	97

Segue: TABELLA N. 5. — *Sostanze vasocostrittrici.*

N. della prova	CONDIZIONI SPERIMENTALI	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60′	Urine cmc. in 1′	Filtrato glomerulare cmc. in 1′	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1′	Percentuale di riassorbimento
16	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	100.00	2.54	39.30	118	1.96	77.05	75.09	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Atropina*								
	Ore 9	115.00	2.50	46.00	98	1.63	74.98	73.35	97
17	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	157.60	2.45	64.30	37	0.61	23.79	23.18	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Atropina*								
	Ore 9	180.00	2.20	81.81	120	2.00	163.62	161.62	98
18	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua								
	Ore 9	94.20	2 20	42.81	96	1.60	68.49	66.89	97
	Ore 8: 1 gr. Creatinina in 150 Acqua + *Atropina*								
	Ore 9	126.20	1.95	64.71	134	2.23	144.30	142.07	97

cioè l'adrenalina, con le stesse modalità di tecnica e nelle medesime condizioni sperimentali. A variazioni ed aumenti di filtrazione non si accompagnano modificazioni chiare e concordanti nella diuresi oraria. Il comportamento del riassorbimento è molto vario, senza mai segnare però marcate oscillazioni nel senso di un aumento o di una diminuzione, come si può osservare con alcuni ormoni e con alcune sostanze diuretiche; bisogna inoltre rilevare che alcune delle sostanze vasomotorie usate possono determinare modificazione tanto nel senso di un aumento, quanto nel senso di una diminuzione del riassorbimento.

Tutto questo rende impossibile il formulare conclusioni generali sul modo di agire di queste sostanze, sul modo di risposta del rene alla loro influenza, e permette solo di affermare — data la possibilità di notevoli variazioni anche nei valori di filtrazione — che le modificazioni della diuresi nei soggetti sani non si devono ricondurre esclusivamente a modificazioni dell'attività tubulare di riassorbimento; a formulare tale ipotesi si poteva giungere — come è stato precedentemente detto — attraverso l'osservazione dei dati ottenuti da quanti si sono occupati dell'argomento.

L'interpretazione dei dati dianzi riportati, ottenuti dallo studio della filtrazione e del riassorbimento dell'acqua sotto l'influsso di sostanze vasomotorie riesce molto difficile. Si può innanzi tutto pensare a modificazioni della pressione sanguigna e di conseguenza a variazioni della pressione a livello del glomerulo renale. Per quanto riguarda le modificazioni presso-

rie nel senso di un aumento si può subito rilevare come da Holten e Rehberg non sia stata osservata alcuna alterazione della filtrazione nell'ipertensione essenziale.

A maggior conferma ho eseguito la prova secondo Rehberg in tre casi di ipertensione essenziale (casi n. 1, 2, 3 della tab. VI), in due forme di ipertensione da menopausa (casi n. 4 e 5). In tutti i soggetti presi in esame la pressione arteriosa massima si avvicinava o superava i 200 mm. di mercurio.

Nella tabella sono riportati i dati ottenuti.

TABELLA N. 6. — *Ipertensione arteriosa.*

Caso N.	Creatinina Urine	Creatinina Sangue	Indice di concentrazione.	Urine cmc. in 60'	Urine cmc. in 1'	Filtrato glomerulare cmc. in 1'	Liquido filtrato che viene riassorbito cmc. in 1'	Percentuale di riassorbimento
1	96.40	2.15	44.83	148	2.46	111.28	108.82	97
2	100	2.14	46.72	115	1.91	90.94	89.03	97
3	122	1.86	65.59	160	2.66	174.46	171.80	98
4	140	1 90	76.68	122	2.03	149.57	147.54	97
5	184.60	2	92.30	136	2.23	205 82	203.59	98

Facilmente si può desumere che la filtrazione e il riassorbimento si comportano normalmente nei soggetti affetti da ipertensione essenziale e da ipertensione da menopausa o presentano modificazioni relativamente scarse. Questo concorda con le recenti conclusioni di numerosi Autori, che non hanno rilevato modificazioni della funzionalità renale (prova di diluizione e di concentrazione) in rapporto col grado di pressione sanguigna (Delafontaine, Da Rin, Bonavera, ecc.).

Anche nei soggetti ipotesi le prove di diluizione e di concentrazione eseguite da alcuni Autori hanno dimostrato una funzionalità renale normale (Cionini); le modificazioni osservate nei valori di filtrazione e di riassorbimento sotto l'influenza di sostanze ad azione vasodilatatrice sono svariate, incostanti e scarse. Non è quindi possibile, in base ai dati ottenuti con le sostanze usate, rendersi conto dell'importanza che può avere il fattore pressione arteriosa e relative modificazioni con sostanze vasomotorie sulla diuresi, sulla filtrazione glomerulare e sul riassorbimento tubulare.

Per l'interpretazione di quanto venne più sopra rilevato si potrebbe pure pensare a modificazioni della velocità di circolo; a variazioni di velocità del fluido filtrato durante il suo passaggio attraverso i tubuli; a mutamenti delle proprietà chimiche e fisiche del sangue; a modificazioni fisiche e fisicochimiche a livello dei capillari, della membrana filtrante, dei tubuli, ecc., ecc. È enormemente difficile, se non impossibile, poter sceverare quanto spetti a modificazioni indotte direttamente sul rene e quanto ad influenze extrarenali: si deve inoltre ricordare che tutte le sostanze prese in esame esplicano sul sistema nervoso vegetativo un'influenza più o meno profonda. I rapporti intercorrenti fra funzione renale e sistema nervoso ve-

getativo sono tutt'altro che chiari e definiti e, benchè numerose e svariate ricerche cliniche e sperimentali con sostanze ad azione sul sistema neurovegetativo (Abl, Boenninger, Brogsitter e Dreyfuss, Bauer e Blum, Bulke, Cascio, Cow, Dieker, Di Macco, Dumer e Necklenburg, Ferranini, Frey, Gargiulo, Giusberg e Cow, Hecht e Nobel, Kusakari e Takeda, Jungmann e Mayer, Policard, Siebeck, Slobozianu, Teschendorf, Walti, ecc.: atropina, pilocarpina, ergotamina, acetilcolina, istammina) inducano alcuni Autori a considerare il parasimpatico nervo secretore del rene e il simpatico nervo inibente, pur tuttavia non è possibile, allo stato attuale delle nostre conoscenze, interpretare le variazioni e modificazioni ottenute a carico della filtrazione e del riassorbimento con sostanze vasomotorie. Bisogna pur tener presente che ogni organismo ha un suo proprio modo e grado di reagire di fronte a sostanze agenti in misura più o meno profonda e rapida sul sistema neuro-vegetativo; il che rende spiegabile, almeno in parte, le differenze e le disparità di risultati osservate talora con la medesima sostanza.

Riassumendo quanto è stato rilevato e discusso precedentemente si può in linea generica rilevare come con sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici sia possibile osservare, accanto a modificazioni della diuresi, delle variazioni sia della filtrazione che del riassorbimento, talora isolate, talora contemporanee, non sempre costanti e uniformi.

Si deve inoltre dedurre che, dal complesso di queste osservazioni, come da tutte le precedenti, non è possibile trarre alcuna argomentazione indiretta in favore del metodo da Rehberg proposto, metodo che ancora attende ampie, generali conferme e per il quale avere delle conferme dirette è estremamente arduo, se non impossibile.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver riportato quanto finora è stato ottenuto dai vari Autori con l'applicazione del metodo di Rehberg allo studio della funzione renale in condizioni normali e sperimentali varie e in condizioni patologiche, riferisce su ulteriori osservazioni personali nel campo della patologa renale (glomerulo-nefriti acute e croniche, nefrosi); riporta inoltre i dati ottenuti nello studio del comportamento del filtrato glomerulare di fronte a sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici (Acetilcolina, Pilocarpina, Istammina, Ergotamina, Efetonina, Atropina). Con tali sostanze l'Autore ha potuto osservare modificazioni, non uniformi nè costanti, tanto della filtrazione glomerulare quanto del riassorbimento tubulare. Nel discutere i dati riportati l'Autore riferisce sulle osservazioni fatte in alcuni casi di ipertensione e fa rilevare come da tutto questo studio non sia possibile dedurre conferme indirette in appoggio della teoria e del metodo da Rehberg proposti.

BIBLIOGRAFIA.

Chrometzka F. K e Unger. *Untersuchungen über die Grösse des Glomerulusfiltrats unter dem Einfluss von Diureticis und Hormonen.* Zeit. f. d. ges. exper. Med. Bd. 80, H. 1/2, 1931.

Gavazzeni M. *Il filtrato glomerulare nello studio delle funzioni renali in condizioni patologiche.* Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, fasc. 6, pag. 671, 1931.

Id. *Filtrato glomerulare e diuretici.* Policlinico, Sez. Medica, fasc. 5, pag. 236, 1932.

Holten C. e Rehberg P. B. *Provisional Report of Investigations regarding the Pathology of Nephritis.* Acta med. Scandin., Suppl. 26, pag. 284.

Id. Id. *Studies on the pathological Function of the Kidneys in renal disease, especially Bright's disease. I e II.* Acta med. Scandin., vol 74, pag. 479 e pag.538, 1931.
Nakazawa e Kusakari. *Studien ueber die Menge des Glomerulusfiltrats.* Tohoku Journ. exp. Med., vol. 16, pag. 31, 1930.
Poulsson L. T. *Ueber die Wirkung des Pituitrins auf des Wasserausscheidung durch die Niere.* Zeit. f. d. g. exp. Med., 71, pag. 577, 1930.
Id *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Pituitrins auf die Jonenausscheidung.* Zeit. f. d. g. exp. Med., vol. 72, pag. 232, 1930.
Rehberg P. B. *Studies of Kidney Function.* Biochem. Journ. Vol. 20, pag. 461 e pag. 477, 1926.
Villa L. *Ricambio Idrico. Fisiopatologia e Clinica.* Edit. Vallardi, Milano, 1932.
Villa L. e Gavazzeni M. *Ormoni e funzione renale (con riferimenti al diabete insipido).* Policlinico, Sez. Med., fasc. 3, pag. 128, 1932.
Wischegorodozewa D. *Zur Bestimmung der Nierenfunktion auf Grund der modernen Filtrations-Reabsorptionstheorie der Harnabsonderung.* Zeit. f. d. g. exp. Med., vol. 75, fasc. 1-2, pag. 72, 1931

III.

Ospedale del Littorio in Roma.
Padiglione A. Cesalpino - Primario: prof. A. Sebastiani.
Padiglione G. B. Morgagni - Primario: prof. C. Antonucci.

Contributo allo studio dei tumori spinali extramidollari

per il dott. Gaetano Borruso, aiuto medico.

Benchè la diagnosi dei tumori del midollo spinale si sia sempre più arricchita del sussidio di nuovi elementi, come è noto sopra tutto radiologici, tuttavia essa continua a presentare difficoltà notevoli e lo studio dei singoli casi può sempre giovare a porre in rilievo particolarità di pratica importanza.

Perciò mi sembra utile riferire su un caso che ho avuto recentemente occasione di studiare.

D. A. Entra in Ospedale, Policlinico Umberto I - X Padiglione (primario prof. A. Milani), il 16-I-1931. Per la chiusura del X Padiglione viene trasferito, con tutti gli altri malati, all'Ospedale del Littorio - Padiglione Cesalpino, il 9-IV-1931.

Anni 52, contadino. Nulla nel gentilizio; ammogliato con donna sana; 8 figli viventi e sani.

Nel 1907, all'età di 26 anni broncopolmonite; del resto nulla di notevole nell'anamnesi remota.

Nell'estate del 1924 (cioè circa 6 anni e mezzo prima dei disturbi per i quali è costretto a chiedere ricovero in Ospedale) cominciò ad avvertire *dolori puntori e trafittivi al quarto e quinto dito della mano sinistra* ed estendentesi fino alla regione carpica. Essi erano essenzialmente notturni e così vivi da non far dormire il paziente, di giorno invece piuttosto lievi e gli permettevano di accudire al proprio mestiere di contadino; nei mesi successivi furono avvertiti anche lungo la *faccia interna dell'avambraccio sinistro*, non notò in tal periodo alcuna diminuzione della forza muscolare dell'arto superiore e della mano s. I dolori furono specialmente vivi verso l'ottobre del 1924, poi andarono attenuandosi e dal 1925 al 1929 furono avvertiti solo saltuariamente nella stagione invernale, per brevi periodi (una-due settimane) e mai molto vivi, però sempre localizzati alle ultime due dita della mano sinistra e lungo la faccia interna dell'avambraccio; del resto in tutto questo periodo nessun altro disturbo degno di nota

Nell'ottobre del 1929 il p. fu di nuovo colpito da manifestazioni dolorose di speciale intensità, che si iniziavano sempre al quarto e quinto dito della mano sinistra, si irradiavano lungo la faccia interna dell'avambraccio e braccio di questo stesso lato fin alla spalla e alle vertebre cervicali; erano sia diurni che notturni e, pur presentando esacerbazioni a crisi, non abbandonavano mai completamente il p. Nel novembre dello stesso anno cominciò inoltre a soffrire per parestesie varie e dolori incostanti ma vivi, lungo tutta metà sinistra dell'addome e l'arto inferiore di questo stesso lato, che spesso presentava sussulti tendinei.

Al contrario che in passato, contemporaneamente all'insorgere dei dolori, notò una diminuzione della capacità lavorativa e della forza dell'arto superiore sinistro e indebolimento progressivo dell'inferiore, che andò sempre più accentuandosi.

Nel 1930 i dolori furono anche avvertiti lungo l'arto inferiore di destra.

Il 5 e 6 gennaio 1931 ha avuto febbre elevata che è caduta per crisi con sudorazione abbondante. Del resto è stato sempre apirettico. Da circa due mesi può appena camminare a piccoli passi, barcolla e deve sedersi dopo fatti pochi metri.

Minzione: il gettito all'inizio è sottile e s'interrompe, poi diviene normale. Non bruciori. Alvo stitico. Non disturbi nella sfera genitale.

E. O.: 16-1-1931.

Condizioni generali, nutrizione buone. Decubito supino. Sensorio integro. Lingua umida detersa: fauci nulla. Apparato linfo-glandolare, numerose linfoglandole di media grandezza dure, spostabili indolenti, nelle regioni latero-cervicali del collo.

T. 36°,5. Polso r. 80 ritmico a media pressione. R. normale. Lievi edemi delle regioni sacrali e degli arti inferiori.

Torace ampio; la spalla sinistra è un po' abbassata, la scapola sinistra leggermente più sporgente, tutto l'emitorace sinistro un po' meno mobile.

A carico della colonna vertebrale: cifosi dorsale inferiore a partire dalla VII V. D. fino alla XII; lievissima lordosi superiore.

Segni fisici di versamento pleurico a sinistra; la riduzione di suono giunge fino all'altezza dell'angolo della scapola.

Cuore nei limiti, toni netti, azione cardiaca ritmica.

Addome trattabile, l'ipocondrio sinistro è modicamente dolente alla palpazione. *Organi ipocondriaci* nei limiti.

E. rettale: Prostata piccola, dura, liscia, indolente.

S. N.: Oculomozione normale (es. mono e binoculare). Pupille isocoriche.

Nulla a carico del VII e degli altri nervi cranici.

I movimenti di masticazione e di lateralità della mandibola sono normali. La lingua viene protrusa bene, è mobile in tutti i sensi, presenta però dei leggeri tremori.

I movimenti del collo appaiono normali, non dolorosi.

Arti superiori. Non presentano alcun speciale atteggiamento.

Si osserva una *modica ipotrofia delle eminenze tenare e ipo-tenare della mano sinistra.* A mani protese manifesti tremori bilateralmente ma più accentuati a sinistra; nella detta posizione le dita della mano sinistra e più rapidamente delle altre *il quarto e quinto dito,* tendono a cadere in semi-flessione. I tremori scompaiono in posizione di riposo.

Motilità attiva: a d. tutti i movimenti si compiono bene, a s. si nota che il p. non riesce *ad opporre esattamente il pollice al mignolo.*

I movimenti passivi non oppongono alcuna speciale resistenza, si nota anzi una modica ipotonia a sinistra. Forza muscolare al dinamometro: a d. 40,5; a s. 20.

Non atassia, nè dismetria, diadococinesi normale.

Il p. non riesce a porsi seduto sul letto tenendo le braccia incrociate, ma deve puntellarsi con queste; durante il movimento si nota che il tallone di d. è alquanto sollevato dal piano del letto.

Arti inferiori: in posizione di leggera rotazione allo esterno. Trofismo normale.

Motilità attiva: invitato a sollevare ambedue gli arti inferiori il d. raggiunge un livello abbastanza elevato, il *s. si eleva appena di 10 cm. dal piano del letto e ricade più rapidamente dell'altro.*

A d. tutti i singoli movimenti dell'arto inferiore sono normali; a s. il movimento di flessione della gamba sulla coscia è quasi del tutto abolito, così pure i movimenti dell'articolazione del piede e delle dita.

Movimenti passivi: aumento di resistenza leggero a d., notevole a s.

Forza muscolare abbastanza ben conservata a d., nettamente diminuita a s.

Lieve grado di atassia a d. (il movimento di toccare il ginocchio s. con il calcagno d. ad occhi chiusi raggiunge lo scopo, ma è eccessivo ed appare come compiuto in due tempi).

Stazione eretta ed andatura: il p. sta in piedi con difficoltà allargando la base di sostegno. Romberg manifesto. Invitato a camminare avanza lentamente, a piccoli passi con tendenza al barcollamento; tiene le gambe divaricate, il capo inclinato in avanti e il tronco presenta delle oscillazioni laterali; a occhi chiusi il barcollamento si accentua.

Riflessi. Pupillari in ordine; corneali congiuntivali pres.; faringeo pres. tendinei e periostei degli arti superiori presenti vivaci.

Addominali: i superiori presenti da ambo i lati, ma deboli a sinistra; gli inferiori assenti.

Cremasterici: appena accennato a destra; a sinistra assente. Rotulei, achillei molto vivaci da ambo i lati ma più a sinistra; clono della rotula bilateralmente; clono del piede solo a sinistra.

Babinski, Oppenheim, ecc.: pres. a s. Riflessi di automatismo midollare: assenti.

Sensibilità: *superficiale*: evidente *ipoestesia dolorifica e termica a s. lungo la faccia interna dell'avambraccio e in corrispondenza del quarto e quinto dito.*

Sensibilità profonda: il senso di posizione delle membra sembra ben conservato, tuttavia il p. *riferisce che a occhi chiusi spesso non sa rendersi esatto conto della posizione dell'arto inferiore sinistro;* la sensibilità vibratoria è *completamente abolita negli arti inferiori fino alle spine iliache anter. sup.*

Craniopressione e cranio percussione: indolenti.

La pressione sulle apofisi spinose e sulle docce paravertebrali suscita un dolore non molto forte in corrispondenza della IV e V vertebra dorsale.

Esame dei sensi specifici: impermetropia 00. Fondus oculi: papilla di aspetto e colorito normale, vasi normali per decorso e stato di replezione.

Nulla di notevole nei vari quadranti del fondo oculare.

Udito: ipoacusia bilaterale da mettersi in relazione a otite catarrale; pars vestibolaris: normale.

Odorato e gusto normali.

Linguaggio formale e sostanziale in ordine.

Ricerche speciali: ES. orine assenza di elementi patologici. PM. 130, Pn. 90

R. W.: nel sangue, negativa. Es. emocromocitometrico: globuli rossi 4.160.000; globuli bianchi 6000; H. 77. Valore globulare 0,92. Es. dello striscio: nulla di patologico: formula leucocitaria N. 80, L. 12, M. 8, E. 0, B. 0.

Puntura esplorativa emitorace post. s. 2 dita al di sotto dell'angolo della scapola: si estraggono circa 15 cc. di liquido citrino leggermente torbido che presenta i caratteri fisici e chimici di un transudato.

Puntura lombare (paziente in posizione seduta): Claude iniziale 32, terminale 10 (estrazione di circa 15 cc. di liquido).

Liquor leggermente *xantocromico*, assenza di reticolo.

Nonne ++; Pandy ++; Albumina 2,10; Glucosio 0,65.

R. W., nel liquor negativa. Lange viraggio dal rosso-porpora al violetto nella zona meningitica.

Es. sedimento rarissimi linfociti, qualche emazia.

Decorso e ricerche ulteriori.

21-I-1931. A carico degli arti inferiori: si è accentuata la diminuzione dei movimenti attivi e l'aumento di resistenza in quelli passivi sia a d. che a s.; Babinski bilaterale. Oltre il disturbo della sensibilità già notato si mette in evidenza: a d. una *ipoestesia dolorifica e termica che va dal piede fino alla regione mammaria. L'ipoestesia è massima al piede e al III inferiore della gamba;* si attenua più in alto. Nessun disturbo della sensibilità superficiale a s. ove si nota invece *batiipoestesia delle dita del piede.*

Il diapason vibrante è percepito solo dalla V costola in su bilateralmente, più in basso pallanestesia completa bilaterale.

Es. radiologico colonna vertebrale tratto cervicale e dorsale posiz. anter. e lat. Non rivela alcuna alterazione ossea.

5-II-1931, seconda R. W. sangue (dopo riattivazione con neosalv. 0,30): negativa.

2ª puntura lombare (paziente in posizione seduta) liquor limpido leggermente xantocromico privo di reticolo.

Claude iniziale 38. Terminale 15.

Manovra di Queckenstedt positiva (la pressione aumenta sia con la compressione leggera che con quella forte sulle giugulari raggiungendo con quest'ultima 60-62).

Nonne +++. Pandy +++. Albumina 2,40. Glucosio 0,75. Sedimento rari linfociti, qualche emazia. R. W. negativa. Benzoino colloidale 2101120002222220 (subpositività nella zona luetica, positività nella zona meningitica)

10-II 1931. Scomparsi segni fisici di versamento pleurico; puntura esplorativa negativa.

11 marzo 1931. Iniezione lipiodol cc. 1 ½ nella cisterna magna mediante puntura sotto occipitale. All'indagine radiologica (dott. Bottaliga):

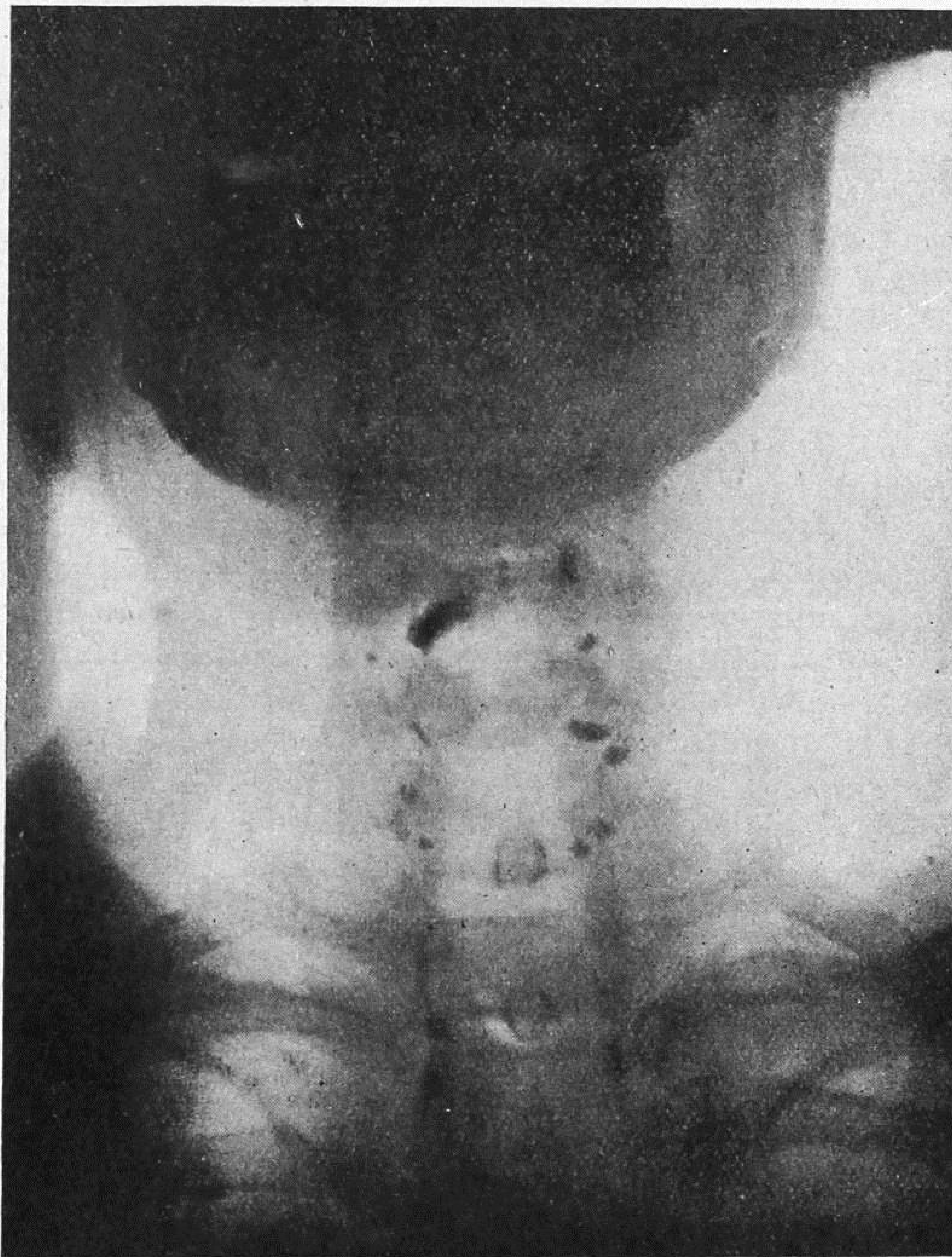


Fig. 1.

In principio si ha un arresto parziale all'altezza della VI vertebra cervicale, ma già dopo mezz'ora si constata che è iniziata la discesa che si accentua dopo un'ora. Esaminato il p. dopo 12 ore si ha discesa quasi completa nel cul di sacco sacrale con la tipica forma di cono rovesciato.

Permane però una leggera quantità di Lipiodol in alto che nei radiogrammi si rileva in forma di piccole macchioline sgranate a rosario che giungono fino alla altezza della V e VI cervicale (fig. 1).

Esame del liquor ottenuto con la puntura sottooccipitale: Nonne negativa; Pandy negativa; Albumina 0,20; Sedimento scarsi linfociti.

14-III-1931. Radiografia colonna vertebrale: persistenza di piccole quantità di Lipiodol all'altezza della V e VI vertebra cervicale.

Radiografia torace. Velatura base d. Assenza di liquido pleurico radiologicamente dimostrabile.

1-IV-1931, si ha una paraplegia spastica quasi completa (è possibile solo un leggerissimo sollevamento dal piano del letto dell'arto inferiore destro).

Arti superiori: motilità attiva e passiva, sensibilità: condizioni invariate.

Riflessi: si constata la scomparsa del tricipitale a s. Assenti gli addominali e i cremasterici. Sono comparsi i riflessi detti automatismo midollare (riflesso degli accorciatori: « triple rétrait » con la flessione dell'alluce) e i disturbi retto-vescicali (difficoltà nella minzione, defecazione ogni tre, quattro giorni).

9-IV-1931. Il p. accusa senso di debolezza ad ambedue gli arti superiori; si constata che si è accentuato l'appiattimento delle eminenze tenare e ipo-tenare della mano sinistra; a parte ciò non altre modificazioni del trofismo degli arti superiori.

Tremori fibrillari nel primo spazio interosseo della mano sinistra e della superficie estensoria dell'avambraccio s. Motilità attiva: l'estensione dell'ultima falange, la flessione sul palmo della mano riescono incomplete bilateralmente; impossibile l'opposizione del pollice al mignolo; i movimenti di adduzione a abduzione delle dita di ambedue le mani sono assai limitati.

Forza muscolare al dinamometro a d. 10, a s. 6.

Si sono aggravati i disturbi della sensibilità superficiale che sono netti anche all'arto inferiore di s.; si constata infatti anestesia dolorifica completa in ambedue gli arti inferiori fino al III inferiore della coscia; inoltre a destra al disopra di tale livello zona di ipoestesia che giunge fino al VI, V spazio intercostale. Posteriormente il limite superiore della zona di anestesia giunge ad una linea che costituisce il prolungamento posteriore della ombellicale (D_9); è però da notare che nel territorio della S_3, S_4, S_5 vi è solo una leggera ipoestesia.

Per quanto concerne la sensibilità termica il disturbo è meno grave (vi è solo ipoestesia) e il livello superiore giunge un po' più in basso; la sensibilità tattile appare la meno colpita (netta ipoestesia solo al piede e al III medio della gamba, al di sopra lo stimolo a volte è avvertito bene a volte no). Per la sensibilità profonda reperto immutato

Negli arti superiori (salvo la zona di ipoestesia precedentemente descritta), nella parte superiore del torace, al collo, al volto, ecc., la sensibilità è normale

19-V-1931. Il limite superiore della zona di anestesia si è ancora spostato fino alla linea xifoidea (D_6);. termica: limite superiore un po' più basso (tra l'ombellicale e la xifoidea D_7, D_8); per quanto concerne la sensibilità tattile l'anestesia giunge fino alla altezza della D_9, D_{10}. Al di sotto di tale livello vi è anestesia completa per tutte le tre forme di sensibilità.

Sensibilità profonda: apallestesia fino alla altezza della IV costola; il diapason vibrante comincia ad essere percepito sulla III costola, è nettamente avvertito sulla clavicola e su tutti i punti ossei del volto, cranio, braccia, avambraccio.

Batiipoestesia delle dita del piede.

27-V-1931 seconda iniezione di Lipiodol cc. 1 1/2 nella cisterna magna mediante puntura sottooccipitale: i radiogrammi mostrano un netto blocco del Lipiodol a forma di casco all'altezza della VI vertebra cervicale (dott. Bottaliga).

Il giorno seguente si osserva la stessa immagine (fig. II e III).

9-VI-1931. (Indagine radiologica: prof. V. Nuvoli). Le nuove lastre mostrano il persi stere del bloccaggio completo all'altezza della VI vertebra cervicale. Viene trasferito in Padiglione chirurgico con diagnosi di tumore spinale extramidollare al livello del VII segmento cervicale.

Durante tutto questo periodo di osservazione il p. è stato sempre apirettico; ha spesso accusato dolori ora più ora meno intensi agli arti superiori e agli inferiori (anche quando si erano stabiliti i gravi disturbi della sensibilità su ricordati).

10-VI-1931. Operazione (prof. C. Antonucci).

Anestesia locale novocainica.

Incisione longitudinale sulla linea delle apofisi spinose dalla VI cervicale alla I dorsale.

Laminectomia definitiva della VII-VI e V vertebra cervicale.

Aperto a la dura appare un tumore della forma di un'oliva a superficie liscia, di colorito rosso-vinoso, situato posteriormente e a s. del midollo che viene respinto verso d.

Il tumore è impiantato su due radici posteriori di s.; non manda propagini nei nei forami di coniugazione corrispondenti. Sezionate le due radici esso viene facilmente asportato.

Il midollo appare schiacciato a nastro e molto assottigliato.

Si sutura completamente la dura con un sopragitto « catgut »; sutura dei muscoli e della cute.

Il tumore asportato ha forma ovalare, consistenza dura, supeficie liscia. Misura cm 3×2 e su uno dei suoi lati si riconoscono le due radici sezionate durante l'intervento.

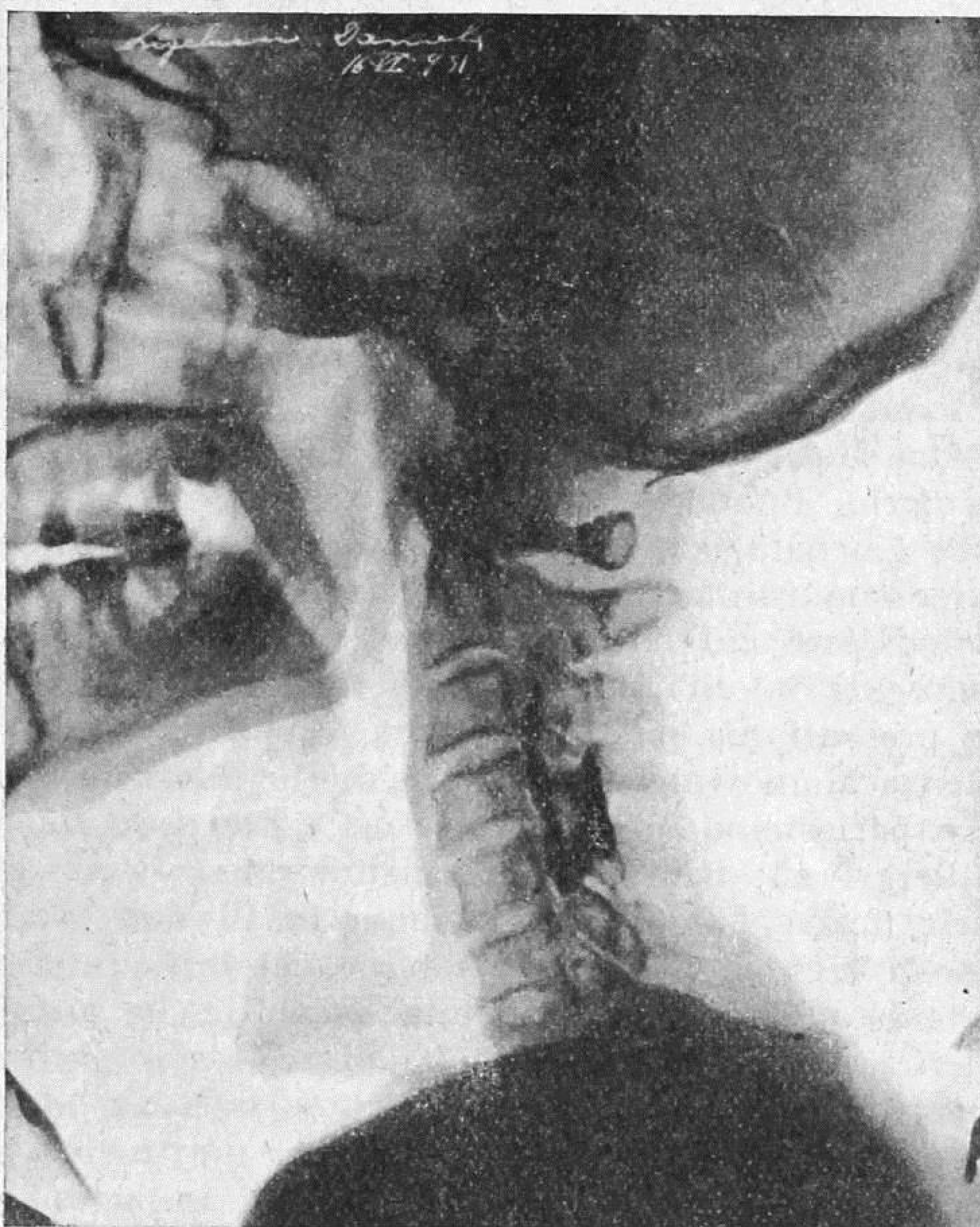


FIG. 2.

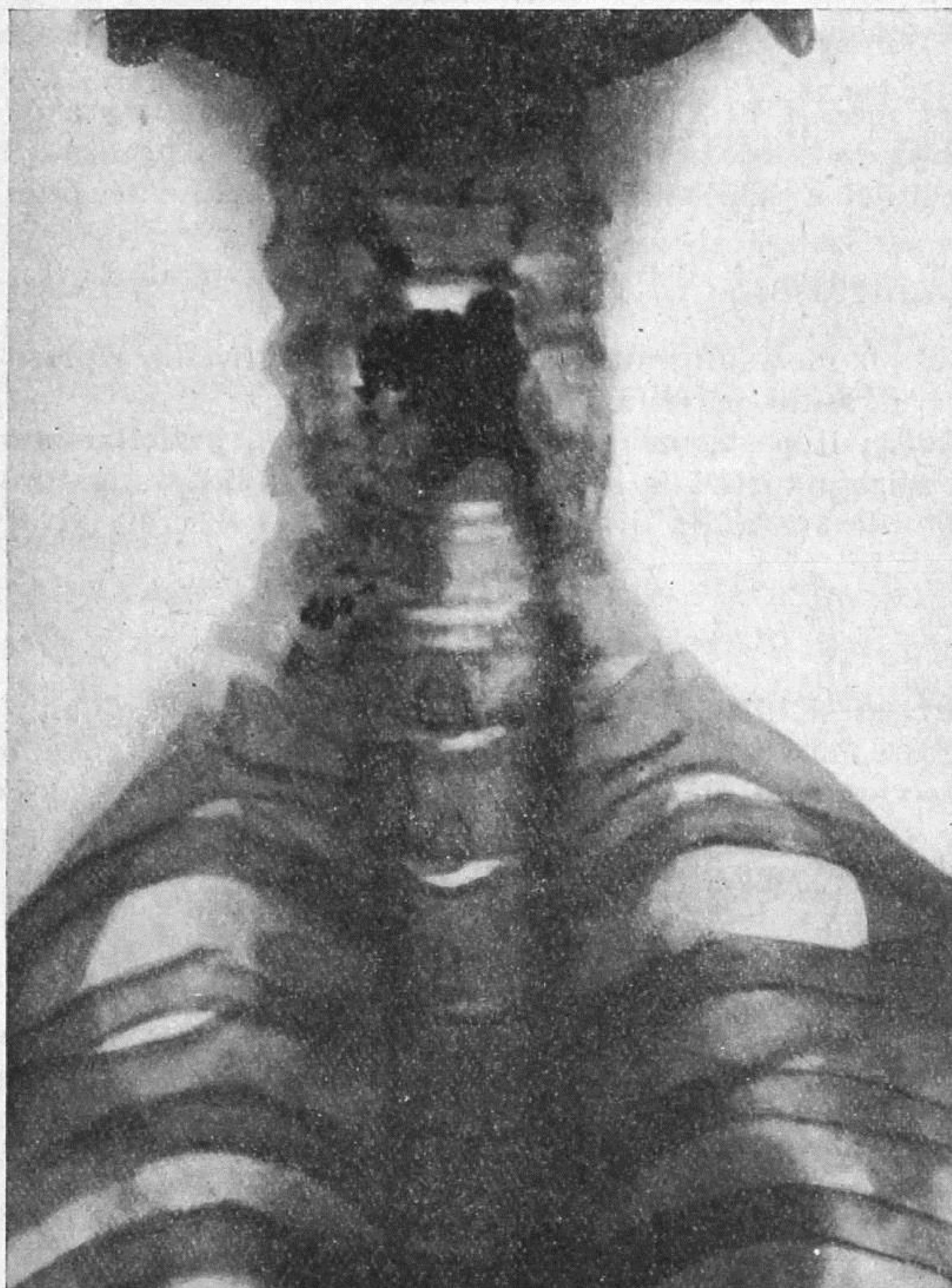


FIG. 3.

L'esame isto-patologico (prof. Nazari) del tumoretto estirpato e fissato in alcool, incluso in paraffina, sezionato al microtomo e le sezioni colorate con vari metodi (ematossilina, eosina, Van Gieson, Bielchowski) ha dimostrato una struttura fibromatosa fascicolata costituita da fasci e cordoni di tessuto connettivo fibroso con fibre sottili e ricco di cellule fusate.

Questi fasci e cordoni di tessuto connettivo fibroso si alternano e racchiudono fasci e cordoni di tessuto mixoide con cellule ramificate che circondano generalmente le sezioni di uno o più vasi sanguigni.

Il tumore è circondato in totalità da una sottile capsula connettivale, la quale per un terzo circa della sua superficie è più ispessita e ricca di vasi.

Decorso post-operatorio. Buono senza complicazioni.

In seconda e terza giornata post-operatoria dolori puntori lungo l'arto superiore sinistro e specie alla regione palmare e all'avambraccio; parestesie agli arti inferiori.

Ventesima giornata: lieve aumento della forza muscolare della mano destra; possibilità di piccoli movimenti volontari di flessione dell'articolazione del ginocchio e del piede d.; questi sono presenti ma più limitati anche a sinistra.

Il senso di resistenza ai movimenti passivi è molto diminuito da ambo i lati.

Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori tutti presenti, tranne il triplice sinistro; rotulei e achillei vivaci; Babinski solo a sinistra.

L'esame delle varie forme delle sensibilità superficiali non fa rilevare che una lieve ipoestesia dolorifica nella regione palmare sinistra e nel terzo inferiore della gamba e al piede sinistro. Persiste la pallanestesia fino alle spine iliache ant. sup.; al di sopra il diapson vibrante è ben percepito. Batianestesia nelle dita dei piedi.

Trentaduesima giornata post-operatoria (13 luglio): notevole miglioramento della motilità attiva, scomparso ogni aumento di resistenza nei movimenti passivi. Babinski: assente bilateralmente. Il p. non ha più avvertito dolori in alcuna parte del corpo già da parecchi giorni.

5 settembre: il p. si alza di letto; non ha bisogno di essere sostenuto, procede a piccoli passi e a gambe un po divaricate. Romberg assente. A carico della sensibilità: persiste l'abolizione della sensibilità vibratoria fino alle spine iliache ant. sup.; tutte le altre forme di sensibilità sono perfettamente in ordine. Nessun disturbo a carico degli sfinteri.

20 settembre (4 mesi e 10 giorni dopo l'intervento): l'andatura è ancora migliorata e il p. viene dimesso dall'Ospedale. A un esame neurologico praticato si nota solo notevole vivacità dei rotulei e achillei e pallaanestesia bilateralmente fino alla altezza della rotula.

20 ottobre 1931: anche i disturbi della sensibilità vibratoria sono completamente scomparsi.

1° gennaio 1932: il p. ci informa che da un mese circa ha ripreso tutte le sue normali occupazioni e si sente perfettamente bene.

1° settembre 1932: il p. viene di nuovo visitato; sta perfettamente bene e riferisce di aver potuto accudire a tutti i faticosi lavori di contadino (vangatura, ecc.). Un esame neurologico non fa rilevare nulla di notevole, salvo una discreta vivacità dei rotulei da ambo i lati.

Riassumendo:

Il quadro morboso si iniziò nell'estate del 1924 (cioè circa 7 anni prima dell'intervento chirurgico) con dolori al IV e V dito della mano sinistra, poi lungo la faccia interna dell'avambraccio dello stesso lato. Essi scomparvero dopo alcuni mesi e furono quasi assenti per circa 4 anni (presentandosi solo saltuariamente per brevi periodi e con scarsa intensità); ricomparvero violenti nel 1929, e in tal periodo iniziarono i sintomi di deficit motorio e inoltre i dolori vennero avvertiti anche in altre sedi (metà sinistra dell'addome, arti inferiori, prima il sinistro poi il destro).

Nel gennaio 1931 chiese ricovero in Ospedale.

I principali dati messi in rilievo da un esame obiettivo praticato all'ingresso in Padiglione consistono: in un appiattimento della eminenza tenare e ipotenare della mano sinistra, diminuzione della forza muscolare di questa e dei movimenti più fini delle dita, emiparaplegia spastica (più colpito l'arto inferiore sinistro), ipoestesia specie do-

lorifica e termica nel territorio delle C_6, C_7, C_8, D_1. apallestesia fino alle spine iliache ant. sup. bilateralmente.

Nel decorso successivo fu notato, insieme con l'aggravarsi dei sintomi di deficit motorio, la comparsa di disturbi della sensibilità superficiale (dolorifica e termica) a carico dell'arto inferiore destro; a sinistra battiipoestesia delle dita del piede. Si ebbe così un accenno alla nota sindrome di Brown-Séquard (che naturalmente fu atipica). In seguito si passò ad una paraplegia spastica quasi completa (l'arto inferiore di destra fu però per lungo tempo evidentemente meno colpito del sinistro), si aggravarono i disturbi della sensibilità fino ad aversi una anestesia dolorifica termica e tattile bilaterale il cui limite sup. giungeva all'altezza della D_6 (sensibilità dolorifica), D_{10} (sensibilità tattile).

L'indagine radiografica con lipiodol discendente diede in un primo tempo un risultato incerto, ripetuta dopo due mesi e mezzo un blocco totale all'altezza della VI vertebra cervicale. L'esame del liquor ottenuto con puntura lombare, mostrò xantocromia, aumento della albumina e globuline. Dissociazione albumino-citologica; il liquor ottenuto con la puntura sottooccipitale era perfettamente normale.

Deciso l'intervento chirurgico fu trovato un tumoretto extramidollare intradurale ad una altezza corrispondente a quella indicata e comprimente la faccia posteriore e laterale sinistra del midollo; l'esame istopatologico dimostrò trattarsi di un fibroma.

Nel decorso postoperatorio è da notare che i disturbi della sensibilità superficiale scomparvero abbastanza rapidamente, mentre a lungo persistette quello della sensibilità vibratoria che per prima si era mostrata lesa. I dolori scomparvero dopo breve tempo; si ebbe un continuo e graduale miglioramento della motilità e si giunse alla guarigione completa nello spazio di circa 5 mesi dall'operazione.

Come si vede tutto il quadro morboso può rientrare, sebbene approssimativamente, nel classico schema di decorso dei tumori extra midollari intradurali (periodo radicolalgico, sindrome brownsequardiana, stadio paraplegico) e a parte il decisivo elemento fornito dalla indagine radiologica con Lipiodol discendente, non mancarono i segni clinici che permettevano di localizzare abbastanza esattamente l'altezza del tumore.

Perciò credo di poter esaminare solo rapidamente le principali diagnosi differenziali.

Numerosi erano nel nostro caso gli elementi sia clinici che radiologici che parlavano contro un morbo di Pott o un tumore maligno delle vertebre.

Nel periodo in cui il p. venne al nostro esame i sintomi di compressione midollare erano così spiccati da non potersi neppure porre in discussione la diagnosi differenziale con una radicolite di origine vertebrale e d'altra parte l'esame radiologico della colonna vertebrale non mostrò alcuna alterazione ossea.

Contro una meningo-mielite luetica, oltre la ripetuta negatività della R. W. nel sangue e nel liquor e gli altri dati forniti dall'esame di quest'ultimo, stavano molti segni clinici (è noto infatti che la meningo-mielite è prevalentemente dorso-lombare, che spesso è associata a sintomi cerebrali di natura luetica, ecc.).

È ben conosciuta la difficoltà e spesso l'impossibilità di distinguere le sindromi di compressione midollare di natura neoplastica dalla meningite sierosa spinale circoscritta e dalla pachimeningite cervicale ipertrofica.

Nei riguardi di quest'ultima la tendenza prevalente oggi è stata di negarne l'autonomia considerandola o come una forma pachimeningitica della siringomielia o come una varietà della meningo-mielite luetica (contro questa parlano nel nostro caso la negatività della R. W., i dati forniti dall'esame del liquido c.-s.).

Tuttavia secondo AA. recenti (Monitz, Dominici) vi sono buoni argomenti per affermare l'esistenza di una pachimeningite cervicale ipertrofica ed etiologia sconosciuta.

A diminuire la difficoltà della diagnostica differenziale va però ricordato che in questa forma i dolori sono fin da principio bilaterali e occupano un territorio più vasto, così pure le amiotrofie sono più spiccate ed estese, le immagini radiografiche mostrano solo un difficile passaggio del Lipiodol che si distribuisce secondo una forma speciale, ecc.; elementi tutti che nel nostro caso poterono essere utilizzati per la diagnosi.

Ancor più difficile è la DD. con la meningite spinale circoscritta il cui quadro clinico può riprodurre esattamente quello dei tumori del midollo spinale (così, ad es. in un caso di Mingazzini operato da Antonucci, fu fatta diagnosi di tumore a livello del V, VI, VII segmento cervicale); vengono però indicati dagli autori dei criteri differenziali consistenti sopratutto nell'estrema variabilità, in esami fatti a breve distanza, dei disturbi della sensibilità e dei riflessi (ora esagerati, ora deboli e perfino mancanti), inoltre l'esame del liquido mostra solo eccezionalmente l'aumento dell'albumina e non vi è mai xantocromia.

Per l'esclusione di queste due forme morbose noi ci siamo serviti di questi dati ma ancor più siamo stati guidati da un criterio di probabilità, tenuto conto della notevole rarità delle due affezioni su ricordate; del resto un errore diagnostico di tal genere non sarebbe stato grave, poichè in entrambi i casi è indicato l'intervento operatorio.

Non credo di dover esaminare la diagnosi differenziale con altre forme morbose (sclerosi multiple, siringomielia, ecc.) mancando nel caso in esame gli elementi che ne giustifichino la discussione.

Per la diagnosi differenziale fra tumore extra e intra midollare non occorre ricordare tutti gli elementi che nel nostro caso parlano a favore di un tumore extra midollare; inoltre per i disturbi della sensibilità profonda e per il modo di comportarsi di quelli della sensibilità superficiale si era autorizzati a ritenere che la compressione si esercitasse sulla faccia posteriore e laterale; la sindrome brownsequardiana sinistra ci faceva ritenere che il tumore fosse da questo lato (sono infatti rarissimi i casi in cui si ha una sindrome brownsequardiana invertita, quando cioè il midollo più che contro il tumore è compresso contro il piano osseo opposto).

Infine la sede dei dolori nel periodo radicolalgico, l'ipotrofia dei piccoli muscoli della mano, l'ipoestesia nel territorio di distribuzione della C_6, C_7, C_8, D_1, la scomparsa del riflesso tricipitale a sinistra (C_8, D_1) facevano ritenere che il tumore fosse all'altezza del midollo cervicale inferiore.

Dobbiamo quindi dichiarare che fin da principio la diagnosi più ovvia ci apparve quella di tumore spinale (probabilmente extra midollare) all'altezza del midollo cervicale inferiore.

Praticata perciò l'iniezione di Lipiodol nella cisterna magna ci attendevamo dall'indagine radiografica la conferma della diagnosi clinica e la precisazione dell'altezza del tumore. Ma come ho già ricordato non si ebbe che un temporaneo arresto e la discesa cominciò dopo breve; dopo 12 h. quasi tutto il Lipiodol era caduto nel cul di sacco sacrale. La discesa non caratteristica con persistenza di piccoli, mutipli « stop » all'altezza della V e VI

cervicale doveva certo essere considerata come sospetta, ma non credemmo potesse autorizzarci alla decisione dello intervento chirurgico.

Benchè alcuni AA. (Babinski, Guillain) abbiano già ricordato che la mancanza dell'arresto del Lipiodol non può fare escludere un tumore e benchè dalla puntura sottoccipitale potemmo tuttavia avere un dato di grande importanza diagnostica (Liquor perfettamente normale al di sopra del presunto ostacolo, a contrasto con quello ottenuto con la puntura lombare in sede classica che si mostrava xantocromico con forte aumento dell'albumina e dissociazione albumino citologica), è chiaro pertanto che la mancanza di una netta positività di una ricerca di tanto valore doveva consigliarci ad attendere un chiarimento e una eventuale conferma della primitiva diagnosi dall'ulteriore sviluppo dei sintomi.

Questo confermò la nostra ipotesi e ci spinse a ripetere la indagine radiografica con il noto mezzo di contrasto; questa seconda volta osservammo un bloccaggio completo tipico e persistente al livello della VI vertebra cervicale.

Si vede da ciò che occorre tenere conto anche di un reperto eventualmente dubbio fornito dalla mielografia lipioidica; qualora la sintomatologia clinica parli per l'esistenza di un tumore del midollo spinale l'indagine va ripetuta a distanza di qualche mese. Il nostro caso dimostra che si può avere in un secondo esame (evidentemente in rapporto con l'aumentare di volume del tumore) quella sicura conferma che impone l'intervento chirurgico.

È pure degno di rilievo nel nostro caso il diverso comportamento delle globuline e sopra tutto del tasso dell'albumina nel liquor sopra e sottostante all'ostacolo, fatto già notato da Marie e Foix, ma che di rado appare così netto (albumina 0,20 nel liquor da puntura sottoccipitale, 2.40 in quello da puntura lombare) e ciò anche in un periodo in cui l'es. col Lipiodol mancò il bloccaggio.

Credo inoltre di dover richiamare l'attenzione su altre caratteristiche presentate dal caso in esame; se infatti, come ho già detto, il decorso di questo può essere schematicamente inquadrato in quello classico dei tumori spinali, un esame più accurato mostra che la realtà clinica non si adatta a schemi troppo rigidi ed emergono delle particolarità di notevole interesse.

I. *I dolori.* — Non credo sia da porre in dubbio che i disturbi dolorifici che il paz. avvertì fin dal 1924 debbano essere interpretati come l'inizio del periodo radicolalgico.

Caratteristica infatti la loro sede in rapporto con quello che fu dimostrato il livello del tumore rispetto al midollo; quando si ripresentarono (1929), accompagnati da altre manifestazioni morbose, erano sempre specialmente vivi negli stessi territori in cui comparvero all'inizio; in questi nel 1931 fu constatato una ipoestesia a evidente distribuzione radicolare e fu inoltre constatato una ipotrofia delle eminenze tenare e ipotenare.

Ora è importante notare che i dolori si iniziarono tanto tempo prima della comparsa dei sintomi di compressione midollare e che scomparvero quasi del tutto per circa 4 anni. È chiaro che dinanzi a manifestazioni dolorose che scompaiono dopo pochi mesi e per 4 anni sono quasi assenti

non si può logicamente pensare a un'affezione di tanta gravità quale un tumore del midollo spinale; perciò il periodo dei dolori è stato giustamente chiamato il periodo degli « errori » (Dandy); errori che in alcuni casi possono essere oggi ovviati grazie agli immensi servigi resi dalla lipoidorachidiagnosi, ma che in altri, come nel nostro, rimangono tuttora inevitabili.

Pontano in un recente lavoro a proposito di un caso brillantemente diagnosticato e operato nel periodo radicolalgico, ha mostrato quanta importanza spetti a un intelligente esame del sintoma « dolore » e ha fra l'altro insistito sui rapporto dolore-movimento, sul rapporto del dolore con la rotazione della colonna vertebrale, sulla possibilità di provocarlo sistematicamente flettendo fortemente il capo sul petto. Questi sintomi furono ricercati nel nostro P., ma non ci fu possibile metterli in evidenza.

Sebbene non si possa escludere che un esame diligente praticato nel periodo radicolalgico avrebbe potuto fornire dei dati preziosi, tuttavia si deve riconoscere che la quiescenza quasi completa dei dolori per 4 anni era un fatto tale da allontanare i sospetti sulla loro vera causa.

Quando però compaiono gli altri sintomi e tra questi, come nel nostro caso, quei dolori a distanza, detti « cordonali » che così facilmente possono sviarci dalla diagnosi di sede, è doveroso ricercare accuratamente il dato anamnestico del dolore radicolare iniziale e attribuire a questo il grande valore che gli spetta, nè sarebbe giustificabile ritenere aprioristicamente che dolori insorti molti anni prima dei sintomi di compressioni midollare, scomparsi del tutto per lungo tempo, non possano essere dovuti al precoce investimento delle radici nervose da parte di una neoplasia.

Casi simili, benchè rari, sono stati descritti, cito ad es. un caso di Klinerberger (tumore della cauda) in cui si ebbero dolori per 4 settimane poi un periodo di remissione di circa due anni, un caso di Schulze in cui i dolori durarono sette anni con un periodo di remissione di circa due anni.

Per l'interpretazione di un simile comportamento sono state emesse varie ipotesi; così si è pensato ad una interruzione dei cordoni antero laterali al di sopra della radice lesa di ordine ischemico o degenerativo, alla distruzione della radice stessa, o al fatto che il tumore abbia subito una specie di lussazione al di sotto della radice spinale la quale perciò cessa di essere in contatto con il tumore, che però più tardi aumentando di volume può tornare a comprimere la radice stessa (vedi Schupfer).

Ma contro la prima ipotesi sta nel caso esaminato il fatto che i dolori scomparvero dopo breve tempo e assai prima della comparsa dei sintomi di compressione e che ricomparvero in seguito; quest'ultima constatazione è pure un argomento contrario alla seconda ipotesi, oltre che va notato che i dolori occupavano il territorio di più radici (C_6, C_7, C_8, D_1), che non sembra possano essere state in breve tempo distrutte da un tumore relativamente piccolo; la terza ipotesi è forse la più adatta al caso; ma credo si debba anche dare importanza ad alterazioni indotte nelle radici dal tumore e che però, pur entro certi limiti, sono relativamente indipendenti da questo e che possono regredire (così ad es. il maggiore o minore grado di edema dovuto a un disturbo circolatorio può scomparire per lo stabilirsi di vie collaterali, pur persistendo la compressione).

infine i dolori che il p. cominciò ad avvertire (circa 4 anni dopo quelli iniziali) agli arti inferiori (prima il sinistro poi il destro) debbono verosimilmente interpretarsi come dolori « cordonali », dovuti cioè alla irritazione delle fibre decorrenti nei cordoni antero-laterali, il che spiega la loro sede in tratti distali; è noto che questi sono più frequenti nei tumori cervicali e dorsali superiori e medi. Sebbene i dolori cordonali si osservino più frequentemente da prima nell'arto contro-laterale, tuttavia sono stati anche descritti casi rari in cui iniziarono in quello omolaterale (come avvenne nel nostro caso).

II. *La tardiva comparsa dei sintomi di compressione midollare.* — Fino al 1929 infatti il p. non avvertì alcun deficit motorio e questo progredì assai lentamente fino al gennaio 1931, rapidamente dal gennaio al giugno dello stesso anno; all'atto operatorio il midollo si trovò schiacciato e assottigliato come da una compressione datante da lungo tempo e non è verosimile che il tumore per circa 4 anni non abbia esercitato la sua azione compressiva sul midollo.

È noto d'altra parte che piccoli tumori incapaci di dare una sindrome in via puramente meccanica possono dar luogo in pochi mesi ad una sintomatologia grave, mentre per grossi tumori esercitanti una compressione cospicua sul midollo le manifestazioni cliniche possono essere lievi. Sorge così la necessità di distinguere una resistenza meccanica e una funzionale o biologica (Cesa Bianchi) e dare importanza a un meccanismo non tanto anatomico quanto dinamico e funzionale (Antonelli). La variabilità di quest'ultima resistenza spiega i casi ricordati e il nostro.

III. *I disturbi della sensibilità obiettiva di origine midollare.* — *a*) prima ancora dei disturbi della sensibilità superficiale si notò una apallestesia bilaterale fino all'altezza delle spine iliache ant. sup.

Questo fatto può essere messo in rapporto con la sede (posteriore e laterale del tumore) ed ammettere che la direzione di accrescimento di questo sia stata da prima in senso posteriore; ma, per spiegare la elettiva lesione della sensibilità vibratoria rispetto alle altre forme di sensibilità profonda, bisogna ricordare che secondo molti AA. questa presenta una speciale vulnerabilità; così Elsberg ha fatto notare che dopo l'operazione il senso di posizione torna normale prima della sensibilità vibratoria, la quale di tutte le varie forme di sensibilità è l'ultima a migliorare dopo l'intervento.

b) Nel nostro caso, in cui la sintomatologia del periodo radicolalgico indirizzava ad ammettere che il tumore avesse sede alla altezza del midollo cervicale inferiore (come fu poi confermato all'atto operatorio), i disturbi della sensibilità superficiale di origine midollare iniziarono e furono per lungo tempo più netti negli arti inferiori e proprio nei segmenti più distali di questi (piede, gamba al terzo inferiore).

Questo fatto, che ad un esame superficiale può apparire sconcertante, è invece di notevole importanza diagnostica. Infatti vari AA., e specialmente Elsberg, hanno posto in rilievo che nella maggioranza dei casi di tumori extra midollari, specie in quelli dorsali e laterali, i disturbi della sensibilità sono massimi nei dermatomi più periferici; il contrario avviene nei tumori

intramidollari, ove invece essi iniziano e sono più spiccati ad una altezza corrispondente a quella della compressione. La spiegazione di tale comportamento, secondo Elsberg, può trovarsi nel fatto che nei tratti spinotalamici le fibre più eccentriche e più posteriori sono quelle che si distribuiscono ai dermatomi sacrali e lombari inferiori, che di fronte a queste e un po' più in avanti stanno le lombari superiori e toraciche inferiori, ancor più in avanti le toraciche superiori, ecc.

Si comprende che un tumore extra-midollare, situato posteriormente e lateralmente al midollo, comprime dapprima le fibre più periferiche che si distribuiscono ai dermatomi più distali e al contrario che un tumore intramidollare deve prima comprimere le fibre situate più centralmente. Ciò non è contraddetto dal fatto che nei territori della S_3, S_4, S_5 vi era solo ipoestesia perchè la maggior resistenza di queste è stata indicata da varii AA. (vedi Ball in: Kraus e Brugsch).

A conferma del punto di vista su ricordato si possono citare vari casi della letteratura; così in un caso di Roux e Pavot un tumore dei segmenti cervicali inferiori e toracici superiori determinava solo una anestesia alle piante dei piedi; Kassirer e Kraus hanno riportato un caso di tumore del midollo cervicale inferiore in cui i dolori erano nel territorio dell'ulnare e si aveva, come unico disturbo della sensibilità, un'alterazione isolata del senso di posizione del IV e V dito del piede. Anche Collins e Marks insistono sul fatto che i disturbi della sensibilità nei tumori extra-midollari possono comparire dapprima in regioni molto lontane dalla sede del tumore e Sarko stabilisce in linea generale che i disturbi della sensibilità iniziano nei territori più distali e progrediscono poi seguendo una direzione ascendente; dopo l'operazione il ritorno al normale avviene seguendo una direzione discendente (però, secondo Elsberg, spesso segue la stessa direzione ascendente).

Naturalmente nel decorso ulteriore il limite superiore può giungere ad una altezza pressochè corrispondente a quella del tumore, ma a ciò non si arriva che tardivamente.

In conclusione il manifestarsi dei disturbi della sensibilità obiettiva di origine midollare nei territori più distali, anzichè disorientarci deve essere considerato con una caratteristica distintiva da quelli intramidollari.

IV. *Il decorso post-operatorio.* — Già 20 giorni dopo l'operazione la sensibilità superficiale era ritornata normale, invece la sensibilità vibratoria migliorò assai lentamente e non tornò normale su tutti i segmenti ossei che dopo 4 mesi dall'operazione.

Su questo fatto abbiamo già richiamata l'attenzione e ricordato le conclusioni cui giunge Elsberg in base alla sua vastissima esperienza, che concordano perfettamente con quanto è stato osservato nel nostro caso.

La motilità migliorò più lentamente della sensibilità superficiale, ma sempre in modo continuo e progressivo, per cui dopo 3 mesi il p. potè essere dimesso dall'Ospedale, dopo 5 poteva considerarsi del tutto guarito ed attendeva a tutte le faticose mansioni del suo mestiere di contadino.

Per il risultato favorevolissimo con guarigione completa in un caso, in cui i primi sintomi dolorifici si erano manifestati ben 7 anni prima dell'intervento e questo fu praticato quando esisteva una paraplegia completa con

disturbi degli sfinteri, si deve certo, in base a quanto è indicato da numerose statistiche, dare importanza alla sede posteriore e laterale del tumore, che consente una prognosi post-operatoria molto più fausta dei tumori situati ventralmente. Così ad esempio nella statistica di Ranzi su 14 tumori, a limiti netti, che avevano sede posteriore e laterale si ebbe in tutti guarigione completa; invece su 5 tumori pure a limiti netti, della faccia anteriore solo in un caso si ebbe un miglioramento parziale; negli altri 4 la sintomatologia rimase immutata.

Ma sopratutto credo che il nostro caso, in cui all'operazione si potè constatare che il midollo era assai assottigliato e schiacciato a nastro, serva a dimostrare che non bisogna interpretare troppo alla lettera il noto apodigma che tanto più lunga è la compressione tanto più scarsa è la speranza di guarigione, giacchè è conosciuto che se l'accrescimento del tumore avviene lentamente il midollo può presentare notevolissime capacità di adattamento alla compressione ed è sempre necessario tener presente la ricordata distinzione tra la resistenza anatomica e quella funzionale.

Concludendo:

Le caratteristiche principali del caso sono state:

1) l'inizio dei dolori 7 anni prima dell'intervento e la loro remissione quasi completa per 4 anni;

2) la mancanza in un primo tempo di un netto arresto del Lipiodol (quando già si aveva una chiara sintomatologia da compressione midollare); il bloccaggio completo caratteristico e persistente in un secondo esame praticato dopo 2 mesi e mezzo;

3) il netto contrasto dei caratteri del liquido cefalo-rachidiano al di sopra e al di sotto dell'ostacolo, anche in un primo periodo in cui questo apparve solo parziale;

4) la predominanza, quando il P. giunse al nostro esame, dei sintomi di compressione midollare su quelli radicolalgici, i quali tuttavia sono stati i più utili per la diagnosi di altezza;

5) il comportamento della sensibilità vibratoria che prima risultò lesa, per ultima tornò normale;

6) il fatto che i disturbi della sensibilità superficiale, nel periodo di compressione midollare, iniziarono e per lungo tempo furono più marcati nei territori più distali; progredirono risalendo dal basso verso l'alto, senza che tuttavia il limite superiore della zona di anestesia giungesse a un livello corrispondente all'altezza del tumore.

Comportamento che, secondo quanto ha indicato Elsberg, è caratteristico dei tumori extramidollari;

7) la guarigione « senza difetto » benchè i sintomi iniziali si fossero manifestati 7 anni prima dell'intervento e questo praticato quando esisteva una paraplegia completa.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce su un caso di tumore spinale extramidollare intradurale giunto alla osservazione in periodo paraplegico, operato e guarito comple-

tamente. Si trattava di un fibroma all'altezza del midollo cervicale inferiore; l'A. fa notare:

1) i dolori iniziarono sette anni prima dell'intervento e presentarono un lungo periodo di remissione (4 anni);

2) l'indagine con il Lipiodol in un primo tempo dette un risultato incerto, ripetuta dopo due mesi e mezzo si ebbe un blocaggio caratteristico e persistente che indicò esattamente l'altezza del tumore;

3) il contrasto dei caratteri del liquido c.-s. al di sopra e al di sotto dell'ostacolo;

4) la sensibilità vibratoria più precocemente e persistentemente danneggiata delle altre forme di sensibilità;

5) il presentarsi dei disturbi della sensibilità obiettiva nel periodo di compressione midollare dapprima nei territori più distali e il loro progredire dal basso verso l'alto; fatto della massima importanza per la diagnosi di tumore extramidollare;

6) la guarigione completa benchè i primi sintomi fossero iniziati a tanta distanza di tempo dall'intervento e, all'atto operatorio si constatasse che il midollo era assai assottigliato e schiacciato a nastro.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONELLI. Policl., Sez. Med., 1931, n. 4.
BABINSKI. Cit. da SCHUPFER.
BALL (Erna). In: KRAUS e BRUGSCH. Spez. Path. u. Ther., vol. IX, 1927.
BOSCHI e CORI. *Compressioni midollari.* Pozzi, Roma.
CASSIRER u. KRAUS. Berl Klin. Woch., 1921, n. 10.
COLLINS a. MARKS. Americ. Journ. of Med. Scien., 1915, p. 103.
CESA BIANCHI. Policl., Sez. Med., 1928.
DANDY. Cit. da PONTANO.
DOMINICI. *Chirurgia dei tumori del midollo spinale.* Relaz. XXXIV Congr. di Med. Int., 1928.
ELSBERG. *Tumors of Spin. Cord.* Hocker, New York, 1925.
FLATAU. In: LEWANDOWSKI. *Hand. Neur.*, vol. II, parte I, 1911.
FUMAROLA. *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso.* vol. II, 1926, Pozzi, Roma.
GORTAN. *Indagine radiologica dei tumori del midollo spinale.* Relaz. 34° Congr. Med. Int., 1928.
GUILLAIN. Cit. da SCHUPFER.
JACARELLI. Policl., Sez. Med., 1932, n. 3.
KLINERBERGER. Cit. da FLATAU.
MINGAZZINI. Cit. da FUMAROLA.
PONTANO. Policl., Sez. Med., 1931, n. 4
RANZI. Cit. da BALL.
ROUX e PAVOT. Cit. da COLLINS e MARKS.
SARKO. Zeitsch. f. d. gesam. Neur. u. Psch., Berlin, 1914.
SCHULTZE. Cit. da BALL.
SCHUPFER. *I tumori del midollo spinale.* Relaz. XXXIV Congr. Med. Int., 1928.

RIVISTE SINTETICHE

Morfologia e fisiologia del lobo parietale dell'encefalo umano.

Prof. F. GIANNULI.
Docente di Neuropatologia della R. Università di Roma.

La morfologia stampa sugli organi le orme di morbi pregressi, fissa le tappe della loro evoluzione biologica e ne svela, per di più, i meccanismi funzionali. Gli è perciò che si rende necessario studiare la morfologia per illustrare la fisiologia, ancora tanto oscura, del lobo parietale del cervello nell'uomo. L. Bianchi (1) opinava che il lobo parietale fosse da doversi considerare come una fra le più importanti fucine dell'intelligenza dell'uomo di cultura ed i dati morfologici e clinici, che sono poi i fisiologici, stanno lì a provare come egli fosse nel vero.

MORFOLOGIA DEL LOBO PARIETALE. I SOLCHI DELL'AREA POST-ROLANDICA.

I caratteri morfologici della corteccia cerebrale sono segnati dal decorso e dai rapporti dei solchi che delimitano le circonvoluzioni. Lo studio della solcatura della corteccia cerebrale, nei suoi rapporti con lo sviluppo delle aree e dei giri cerebrali, è compito non facile. Io ho cercato di renderlo più agevole all'intelligenza del lettore, mediante grafici che mettono sott'occhio le principali varietà di solcatura del lobo parietale e che devo al pregevole lavoro di G. E. Genna, della *Rivista d'Antropologia,* dell'anno 1924-25.

Il lobo parietale, che negli animali inferiori è appena accennato, raggiunge nell'uomo uno sviluppo considerevole. L'*area post-rolandica,* quella *sfeno-temporale* e la *para-striata* presentano, nei solchi, caratteri evolutivi di maggior rilievo. Sono queste aree cerebrali le ultime giunte, nello sviluppo morfologico della corteccia cerebrale, detengono quindi i caratteri veramente umani della solcatura e, molto verosimilmente, sono i tessuti sui quali si ordisce lo sviluppo culturale della mente.

Il *solco inter-parietale,* che percorre il lobo parietale longitudinalmente, corrisponde, secondo A. Kappers (2), tanto nell'uomo che nei primati, alla parte anteriore sagittale del *solco laterale* degli altri mammiferi; laddove la parte di esso posteriore, corrisponderebbe al *solco lunato* che delimita in avanti l'*area striata o ottica* del lobo occipitale.

La lunghezza e la curvatura del *solco inter-parietale* sono maggiori nei primati e più nell'uomo; in rapporto diretto alla più ampia estensione della *regio parietalis.*

Come rileva A. Kappers, nella regione parietale dei carnivori vi sono due aree: quella *prae-parietale* e la *post-parietale*. Quest'ultima prende il sopravvento nella serie crescente dei mammiferi. Difatti, se nei carnivori le due aree sono presso a poco egualmente estese, nelle proscimmie l'*area post-parietale* è il doppio della *prae-parietale* e, nell'uomo, almeno il quadruplo. All'ingrandimento della *regio parietalis*, nell'uomo, contribuisce la presenza e l'estensione sempre maggiore dell'*area sopra-marginale*, di quella del *giro angolare* e del *giro parietale inferiore-posteriore*. Nelle scimmie inferiori il *solco inter-parietale* è sovente disposto attorno ad una linea assiale obliqua dall'alto al basso e dall'indietro all'innanzi, sì da costituire un solco arcuato a concavità inferiore, nel quale, virtualmente, si possono distinguere un *tratto sagittale*, un *tratto verticale-anteriore*, corrispondente al *solco post-centrale inferiore* ed un *tratto posteriore* che si spinge nella parete anteriore dell'*Affenspalte*. In corrispondenza dell'estremo laterale della *fessura parieto-occipitale* il tratto posteriore del *solco inter-parietale* fornisce un ramuscolo mediale; *processus acuminis intra-parietalis*. Sorpassata la *fessura parieto-occipitale*, il segmento posteriore del *solco inter-parietale* si biforca alla sua estremità, in un ramo *mediale* ed uno *laterale* o *solco occipitale trasverso*.

Nell'uomo il *solco inter-parietale* si scorge, verso il sesto mese di vita fetale; ma non come un solco unico, come nelle scimmie, bensì quale un insieme di solchi i quali, nell'ulteriore sviluppo, possono confluire. Nell'adulto invero dei giri transitivi profondi o superficiali ne attestano l'origine segmentale.

L'area corticale dei *solchi post-centrali* è *una di quelle che presenta una maggiore varietà di solcatura; è quindi contrassegnata da una instabilità morfologica, indice di una evoluzione sempre più avanzata, in confronto di altre aree corticali a solcatura primordiale e più stabile.*

Cunningham (3) descrisse invero cinque varietà di combinazioni di tali *solchi post-centrali.*

Nella *prima* varietà i *solchi post-centrali* sono separati e ciascuno di essi a sua volta, è separato dal *solco inter-parietale*.

Nella *seconda*, il *solco post-centrale superiore* è separato, laddove sono fusi il *post-centrale inferiore* col *solco inter-parietale*. (È proprio delle scimmie).

Nella *terza* avviene la fusione del *solco post-centrale superiore* col *post-centrale inferiore* ed un giro anteriore al *solco inter-parietale* divide i solchi post-centrali.

Nella *quarta varietà* i solchi sono tutti e tre confluenti. Si può allora formare, come osserva Retzius (4) una stella di solchi (Furchenstern), con un vortice centrale, ed a raggi divergenti.

Nella *quinta* varietà si ha la separazione del *solco post-centrale inferiore* e l'unione del *solco post-centrale superiore* col *solco inter-parietale proprio*.

Il segmento sagittale del *solco inter-parietale* dei *primati* corrisponde al *solco inter-parietale* proprio dell'uomo; ramo orizzontale di Cunningham, cioè l'elemento intermedio del sistema inter-parietale. Da esso possono partire rami laterali e rami mediali. I rami laterali, uno o due, possono anastomizzarsi, talora identificarsi con i solchi intermedii del *lobulo parietale inferiore* e specialmente con l'anteriore di essi. I rami mediali sono anch'essi

uno o due; essi si anastomizzano e si compensano con i solchi propri del *lobulo parietale superiore.*

Il tratto posteriore del *solco inter-parietale proprio* (Eberstaller) (5), *ramo occipitale* (Cunningham) va considerato come un tutto unico assieme al suo *ramo mediale* e al *solco occipitale trasverso* di Ecker (*occipitale anteriore* di Eberstaller); difatti un giro che renda indipendente quest'ultimo solco è raro. Si ha così un solco complesso, disposto come un semianello attorno all'estremità laterale della *fissura parieto-occipitale mediale,* descritto da Wilder (6) come *solco para-occipitale* (Paroccipital-Fissure) cioè solco che sta presso la *fissura occipitale.*

Il detto *solco para-occipitale* (poc - fig. 1), così formato, presenta: un

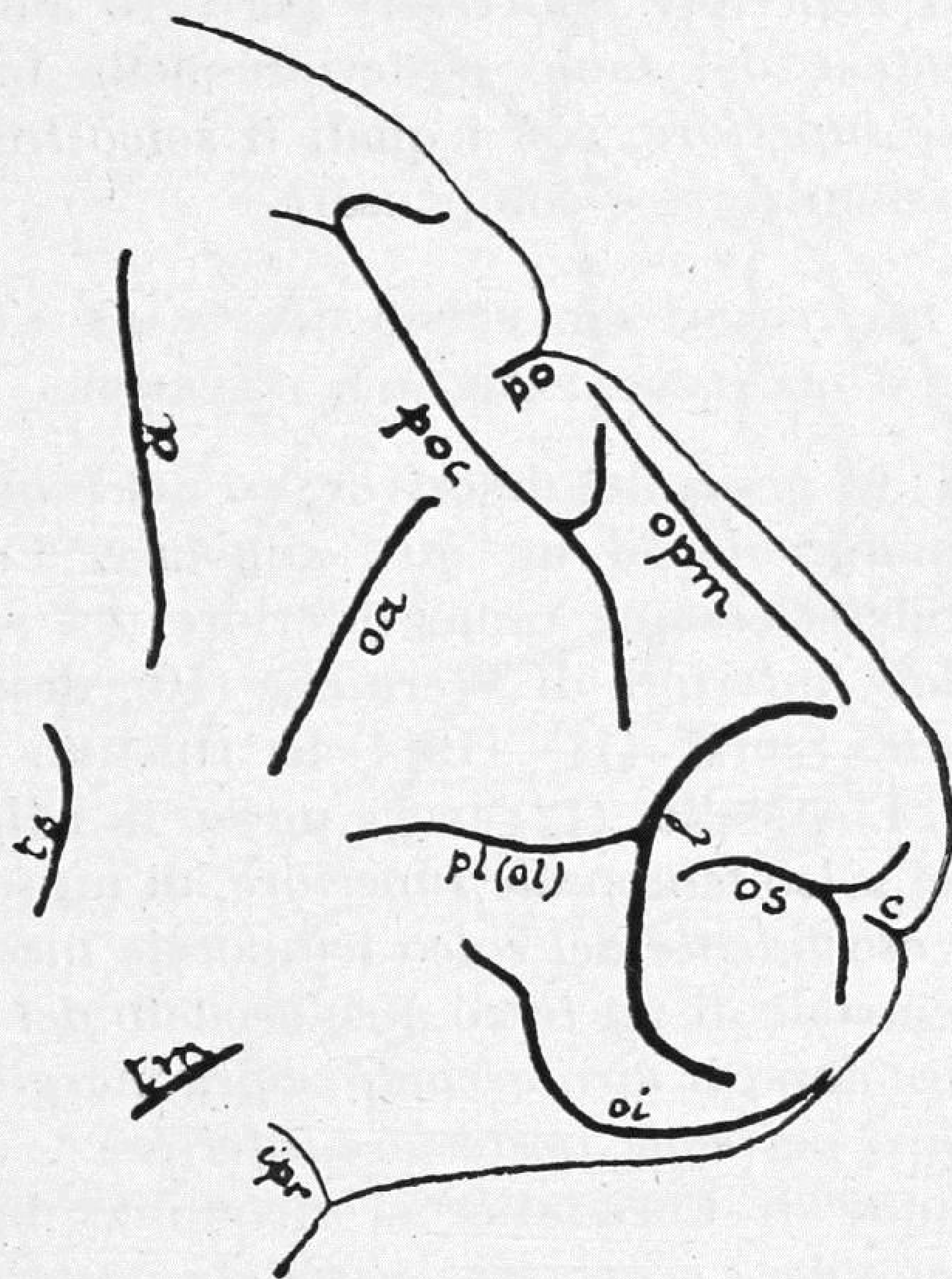


Fig. 1. — Solcatura del polo occipitale sinistro di cervello umano, visto di lato. Si vede disegnato il decorso del solco para-occipitale e del solco lunato di E. Smith.

a, solco angolare; *c*, solco retro-calcarino; *i p r*, incisura prae-occipitale; *l*, solco lunato; *o a*, solco occipitale anteriore; *o i*, solco occipitale inferiore; *o p m*, solco occipitale para-mediale; *o s*, solco occipitale superiore o calcarino esterno; *p l* (*o l*), solco prae-lunato od occipitale laterale; *p o*, incisura parieto-occipitale; *p o c*, solco para-occipitale; *t m*, solco temporale medio; *t s*, solco temporale superiore.

tronco, posto avanti alla estremità laterale della *fissura parieto-occipitale* che divide l'*area prae-occipitale* (peristriata) dall'*area angolare*; un *ramo anteriore laterale* (Cephalic-limb), (Wilder), che divide l'*area parietale superiore* dall'*area angolare;* un *ramo anteriore mediale* (Cephalic-stipe) (Wilder), che divide l'*area prae-occipitale* (peristriata) dall'*area parietale superiore;* un *ramo posteriore mediale* (Caudal-stipe) (Wilder), che è immerso nell'*area prae-occipitale* (peristriata); un *ramo posteriore laterale* (Caudal-limb) (Wilder), che, secondo E. Smith (7), divide l'*area prae-occipitale* (peri-striata) in una parte anteriore, o, *area parieto-occipitale*, ed una parte posteriore o *area occipitale*.

I SOLCHI DEL LOBULO PARIETALE SUPERIORE.

Il *lobulo parietale superiore* è percorso da elementi che talora appaiono come indipendenti e propri del lobulo, tal'altra, invece, come rami o prolungamenti dei solchi vicini.

Il più importante è un *solco trasverso* che fu descritto da Retzius come *solco parietale superiore* e diviso in due segmenti diversi, uno *anteriore* ed uno *posteriore*. Questo solco suole incidere il margine emisferico e può confluire col *solco del prae-cuneo* (Kohlbrugge) (8).(8). Altre volte invece il *solco* del *prae-cuneo* incide, per suo conto, il margine del mantello e si prolunga lateralmente.

Il *lobulo parietale superiore* può essere percorso anche dai rami mediali del *solco inter-parietale* e dal ramo posteriore della biforcazione terminale del *solco post-centrale superiore*, con i quali il *solco trasverso* di Retzius, su nominato, si può anastomizzare e compensare.

SOLCHI DEL TERRITORIO SFENO-TEMPORALE LATERALE O DEL LOBO PARIETALE INFERIORE.

Gli autori antichi, in generale, descrivevano nel *lobulo parietale inferiore* solo un *giro sopra-marginale* ed un *giro angolare*. Così fece Dejerine (9) (1895), il quale considerava come ramo inferiore del *solco temporale superiore, il solco occipitale anteriore* di Wernicke (10), descritto nel 1876, come omologo all'*Affenspalte*. Sterzi (11) (1914) ha ripetuto ancora questa descrizione. Ma sin dal 1890 Eberstaller (12) aveva messo in rilievo l'esistenza, dietro al ramo ascendente del *solco temporale superiore*, di un solco ad esso parallelo Egli lo chiamò *ramo ascendente del solco temporale medio* (tma - fig. 2) e lo considerò come solco assiale di un *terzo giro arcuato del lobulo parietale inferiore*, terzo nella serie, dopo il *giro arcuato sopra-marginale* e *il giro arcuato angolare* e cioè: il *giro parietale posteriore-inferiore*.

I tre archi adunque di Eberstaller si riconoscerebbero nel *giro sopramarginale*, nel *giro angolare* e nel *giro parietale posteriore-inferiore*.

Un *solco intermedio posteriore* (ips - fig. 2) (Eberstaller) separa il *giro angolare* dal *giro parietale posteriore-inferiore*. Zuckerkandl (13) (1904) osservò che il solco ritenuto da Eberstaller, ramo ascendente del *solco temporale medio*, non può essere considerato come tale, perchè non sempre esso si anastomizza col *solco temporale medio*. Corrisponderebbe, secondo Zuckerkandl, al *solco occipitale anteriore* di Wernicke; ma non è opportuno, secondo l'A., conservargli questo nome, perchè questo solco si trova anche nelle scimmie, davanti l'*Affenspalte*, così come aveva veduto Wernicke. Zuckerkandl ritiene trattarsi di un solco secondario proprio della parte posteriore del *giro angolare* che si fa asse di un terzo giro arcuato: il *giro parietale posteriore-inferiore;* il solco quindi meriterebbe il nome di *solco del giro angolare*. Nell'uomo, quando è riconoscibile, può essere o indipendente o unito al *solco temporale superiore*, o unito al *solco temporale medio*, o unito ad un solco trasverso, che arriva fino al margine inferiore laterale dell'emisfero (incisura prae-occipitale) (ipr - fig. 2). In quest'ultimo caso si forma un lungo solco quasi verticale, che Zuckerkandl denomina *solco parieto-temporale-perpendicolare*.

Dai rapporti del *solco del giro angolare* colle aree strutturali che lo circondano risulterebbe poi che il *giro parietale inferiore-posteriore* di Eberstaller sarebbe formato, per la metà posteriore, dall'*area prae-occipitale* e, per la metà anteriore, dall'*area angolare*. Se si riflette inoltre che l'*area prae-occipitale* si mielinizza tardivamente (Flechsig) e che essa è più ampiamente rappresentata nell'uomo, in confronto delle scimmie, si comprenderà facilmente la grande importanza che si attribuisce al *lobulo parietale inferiore*

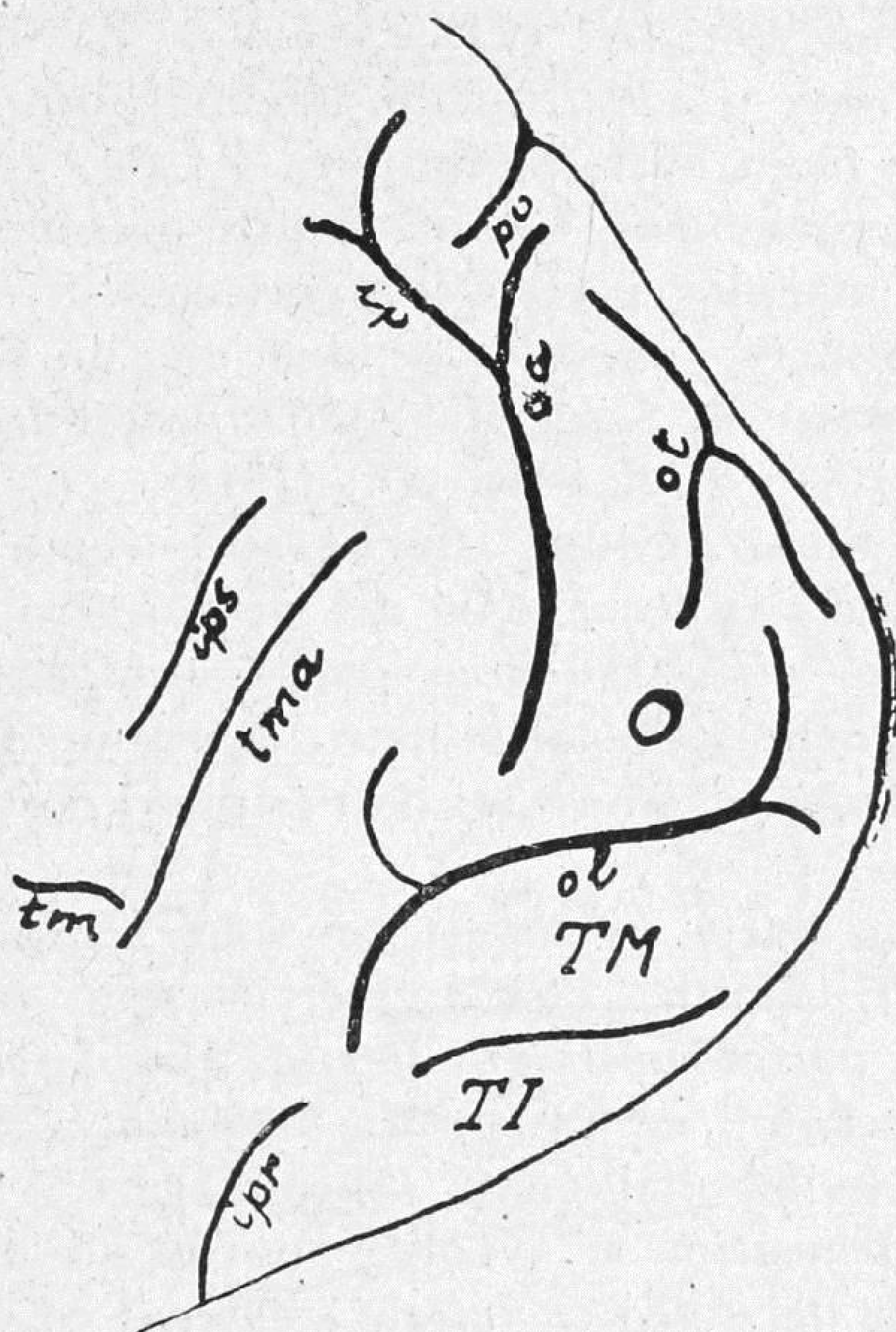


Fig. 2. — Solcatura del polo occipitale sinistro di cervello umano, visto di lato (da Eberstaller).

i p, solco inter-parietale; *i p r*, incisura prae-occipitale; *i p s*, solco intermedio posteriore; *o a*, solco occipitale anteriore; *o l*, solco occipitale laterale; *o t*, solco occipitale triradiato; *p o*, incisura parieto-occipitale mediale; *t m*, solco temporale medio; *t m a*, solco temporale medio, ramo ascendente; *O*, lobo occipitale; *T I*, Giro temporale inferiore; *T M*, Giro temporale medio.

quale sede di funzioni superiori di correlazione psichica. *Le notevoli modificazioni della solcatura che, in detta sede, si osservano nell'uomo, in confronto delle scimmie, appaiono e sono segni morfologici grossolani di cambiamenti strutturali profondi, latenti e della comparsa di nuove funzioni.*

Quanto si è detto intorno alla *regione sfeno-temporale* vale altresì per la morfologia della *zona* di confine *parieto-occipitale* la quale anch'essa presenta incostanza e variabilità morfologiche individuali, che, nell'uomo, mostrano caratteri nettamente e decisamente evolutivi.

Solchi della zona di confine parieto-occipitale.

È questa un'altra area cerebrale di quelle in continua e graduale evoluzione la quale contribuisce ad avvalorare il concetto che del lobo parietale ebbe L. Bianchi.

La *fissura parieto-occipitale laterale* dei primati, secondo A. Kappers, sarebbe rappresentata, negli altri mammiferi, dalla parte posteriore del *solco laterale primordiale*. Questo segmento del solco tende già nei carnivori a piegarsi in direzione ventrale e nelle specie di essi più evolute, può formare un solco indipendente, il *solco post-laterale* (pl., fig. 1), che segna il limite anteriore del *lobo occipitale*. Nei *lemuridi*, in genere, si trovano formazioni analoghe a quelle dei grossi carnivori.

Il *solco post-laterale* (pl., fig. 1), ha avuto da E. Smith il nome di *solco lunato*. Secondo Anthony il *solco lunato* sarebbe proprio dei primati e non sarebbe rappresentato negli altri mammiferi (l., fig. 1).

Gli *hapalidi* non presentano traccia alcuna di solcatura in questa zona, come del resto nella maggior parte della corteccia.

Gli *atelidi*, in genere, presentano anch'essi un *solco lunato* che corrisponde al *solco opercolare* di Sergi (14) (1909) e al *solco limitante dell'opercolo occipitale incompleto* di Landau (15) (1915).

L'arco corticale che si avvolge attorno all'estremo laterale della *fissura parieto-occipitale mediale* (solco assiale del *primo* giro transitivo di Zuckerkandl) forma il *primo giro transitivo parieto-occipitale laterale* (Gratiolet-Zuckerkandl). Esso è delimitato all'indietro dal ramo mediale del *s. occipitale transverso*, in basso ed in avanti dall'estremo posteriore del *solco interparietale*.

Dal *solco lunato* si parte, in avanti, un solco sagittale: *solco prae-lunato od occipito-laterale* (E. Smith), che divide, il tratto corticale posto avanti, in due *giri transitivi parieto-occipitali laterali* che corrispondono al secondo e terzo giro di Zuckerkandl e, tutti e due insieme, al secondo giro di Gratiolet (16) (v. fig. 1ª che ha analogia di solcatura).

Il *secondo giro transitivo* si avvolge attorno ad un solco assiale costituito dal ramo laterale del *solco occipitale trasverso* ed è delimitato, per quel che s'è detto, all'indietro, dalla parte superiore del *solco lunato od opercolare* (solco limitante anteriore del lobo occipitale di Zuckerkandl) ed inferiormente dal *solco prae-lunato od occipitale laterale*. Questi solchi limitanti del *secondo giro transitivo* corrispondono, assieme a quelli del primo, alla cosidetta *pars modificata dell'Affenspalte di Holl* (17).

Il *terzo giro transitivo* non è superficiale del tutto. Esso si nasconde, in parte o del tutto, sotto il labbro posteriore della parte inferiore del *solco opercolare* il quale, pertanto, in questa regione, appare come una fessura che mena in una fossa *pars non modificata dell'Affenspalte di Holl*. Questo giro può essere delimitato, all'indietro ed in basso, da solchi paralleli a quelli del secondo giro, ma nascosti nella fossa.

Il tratto corticale posto sotto il *solco opercolare o lunato*, costituisce il *giro transitivo temporo-occipitale laterale*, che corrisponde al *quarto giro transitivo di Zuckerkandl* e al *terzo* giro transitivo di Gratiolet. Esso, come vedremo, è delimitato inferiormente da un solco, *solco occipitale laterale pitecoide* (Sergi).

Nei *cebidi* l'estremo laterale della *fissura parieto-occipitale mediale* si anastomizza, per lo più, al ramo mediale del *solco occipitale trasverso*, cosicchè il *primo giro transitivo* è parzialmente profondo. Inoltre, a causa dello sviluppo assai grande dell'*area striata*, in confronto a quello del *secondo*

e *terzo giro transitivo*, che costituirebbero aree occipitali e prae-occipitali, il cosidetto *lobo occipitale* ricopre, *a mo' di opercolo*, non solo il terzo, ma anche il secondo *giro transitivo*, per cui il ramo laterale del *solco occipitale trasverso*, *il solco prae-lunato* e la parte superiore del *solco lunato* (solco limitante anteriore del lobo occipitale, Zuckerkandl) vengono a trovarsi, nelle scimmie, nascosti sulla parete anteriore della fossa che, in tal modo, viene prolungata in alto (pars non modificata dell'Affenspalte di Holl). La fessura che conduce nella fossa in cui si trovano il *terzo* ed il *secondo giro transitivo* costituisce *l'Affenspalte inferiore di Sergi.*

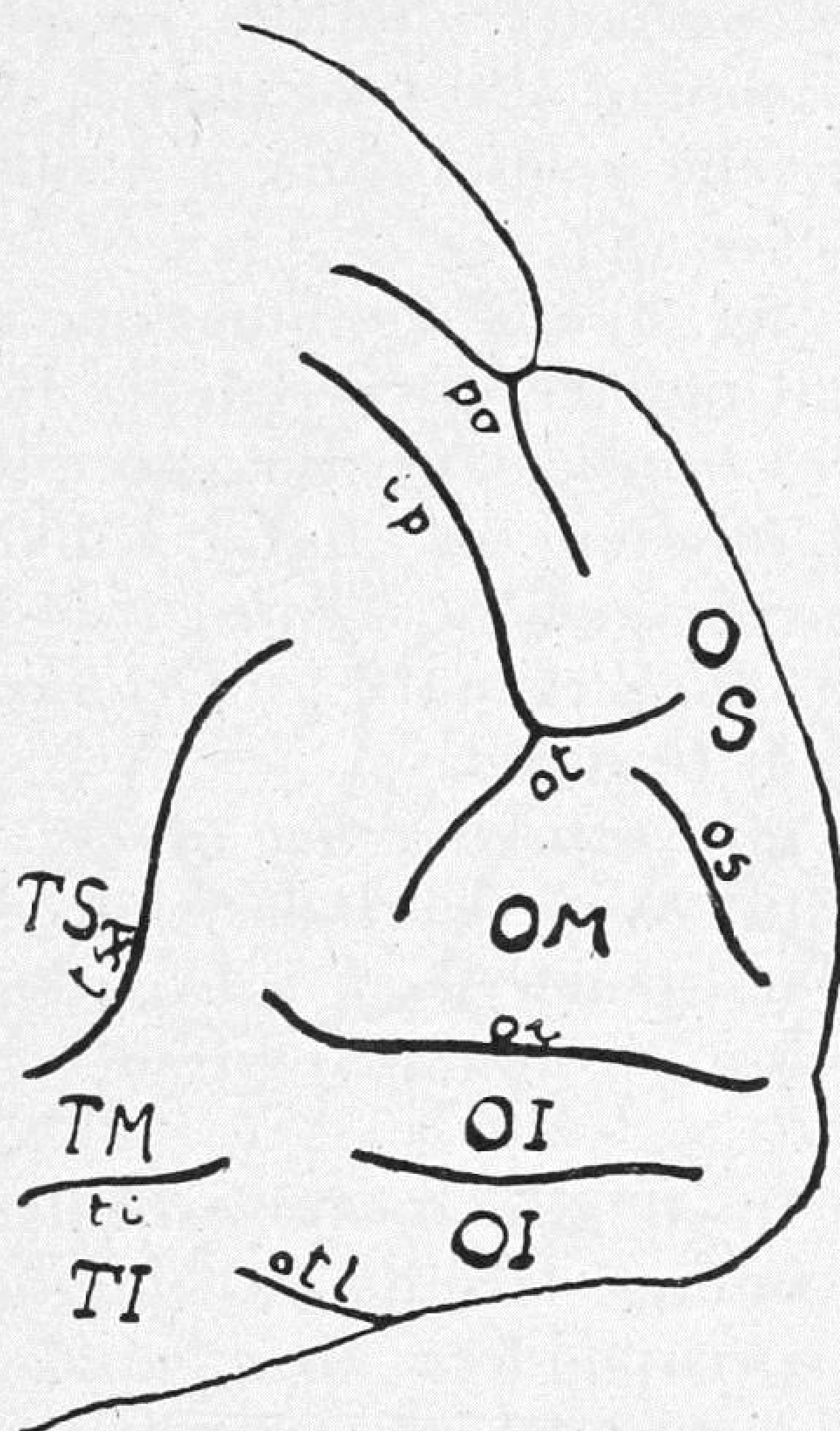


Fig. 3. — Solcatura del polo occipitale umano dell'emisfero cerebrale sinistro visto di lato (tipo Giacomini).

i p, solco inter-parietale: *o i*, solco occipitale inferiore; *o s*, solco occipitale superiore; *o t*, solco occipitale trasverso; *o t l*, solco occipito-temporale laterale; *p o*, incisura parieto-occipitale (mediale); *t i*, solco temporale inferiore; *t s a*, solco temporale superiore parte ascendente; *O I*, Giro occipitale inferiore; *O M*, Giro occipitale medio; *O S*, Giro occipitale superiore; *T I*, Giro temporale inferiore; *T M*, Giro temporale medio; *T S*, Giro temporale superiore.

Nelle *catarrine inferiori* e qualche volta anche nei *cebidi*, per un ulteriore ingrandimento del lobo occipitale, vengono coperti non solo il *terzo* ed il *secondo*, ma anche il *primo giro transitivo*. Ne consegue che la *fissura parieto-occipitale-laterale* delle scimmie (Affenspalte completa di Sergi; solco K. di Kükenthal e Ziehen (18); solco limitante dell'opercolo occipitale completo di Landau) e la relativa fossa si estendono fino al margine convesso dell'emisfero dove sembrano continuarsi colla *fissura parieto-occipitale mediale*. In realtà però quest'ultima termina sempre indipendente nella parete anteriore della fossa, come solco assiale del *primo giro transitivo*.

Nell'uomo, in rapporto allo scarso sviluppo laterale dell'*area striata* e al correlativo ingrandimento delle aree antistanti, non si scorge alcun *opercolo occipitale*, sicchè tutti i giri transitivi rimangono scoperti. Ma per di più,

può la zona *corticale opercolare* o *area striata* restringersi tanto verso il polo occipitale da scomparire quasi dalla superficie laterale ed essere sostituita dai giri transitivi ingranditi.

Il *secondo* e *terzo giro transitivo*, che nelle scimmie sono piccoli, piegati a V aperto in alto e delimitati da un solco posteriore (solco limitante anteriore del lobo occipitale di Zuckerkandl) e da un solco inferiore e anteriore (solco occipitale laterale o prae-lunato), nell'uomo, invece, si stendono longitudinalmente verso il polo e sono delimitati da lunghi solchi a loro paralleli (solchi occipitali laterali superiore ed inferiore).

Ne risulta la disposizione della solcatura occipitale laterale umana descritta, come tipica, da Giacomini (19) 1884 (fig. 3). L'autore difatti distingue *tre giri occipitali laterali*, che si diramano a ventaglio dal polo occipitale dal *gyrus descendens di Ecker* (20).

Il giro superiore (os - fig. 3) è la continuazione del *primo giro transitivo* (parieto-occipitale laterale (Gratiolet, Zuckerkandl). Il giro *medio* (om - fig. 3) corrisponde al *secondo giro transitivo* (parieto-occipitale laterale) di Gratiolet (2° e 3° di Zuckerkandl). L'*inferiore* (oi - fig. 3) è diviso in due giri sovrapposti, di cui il *superiore* corrisponde *al 3° giro transitivo* (temporo-occipitale laterale di Gratiolet o 4° di Zuckerkandl), l'*inferiore al quarto giro transitivo* (temporo-occipitale basale di Gratiolet).

Il solco che divide il giro *superiore dal medio, scissura occipitale superiore* (Giacomini) è descritto come continuazione occipitale del *solco interparietale*. Esso sembra corrispondere al *solco occipitale para-mediale* di E. Smith, quando però questo solco non si trovi sul versante mediale del margine emisferico.

Più netto è il limite fra il giro medio e l'inferiore, *scissura occipitale inferiore* (oi - fig. 3) (Giacomini), talvolta in comunicazione col *solco temporale superiore*. Sembra corrispondere al *solco occipitale laterale* di Eberstaller. In caso di sdoppiamento del *giro parieto-occipitale laterale inferiore* in due giri (Zuckerkandl) esiste anche un solco intermedio tra questi due, non descritto da Giacomini. In questo caso si parla di due *solchi occipitali laterali* (umani) uno *superiore* ed uno *inferiore* (Sergi).

Al solco che divide in due parti il giro occipitale inferiore, Giacomini non dà un nome, pur descrivendolo o raffigurandolo. Esso si trova a livello del *solco temporale medio* e corrisponde al *solco occipitale pitecoide di Sergi*. Nelle scimmie si trova subito sotto l'estremo inferiore dell'*Affenspalte*, formando il limite inferiore del *giro temporo-occipitale laterale*.

Questa forma di solcatura, in cui non esiste traccia non solo di *Affenspalte*, ma nemmeno di qualsivoglia altro *solco trasverso* che si possa considerare come limite anteriore dell'*area striata*, è stata detta da Holl (1907) *Antropina*. In essa però non esiste alcun confine tra il lobo parietale ed occipitale, cioè non si può parlare di un lobo occipitale distinto sulla superficie cerebrale dal lobo parietale (Sergi).

Tale interpretazione della solcatura occipitale laterale, ammessa come tipica per l'uomo, si fonda sugli studi anatomo-comparativi di Zuckerkandl, Sergi, Holl, confermati sostanzialmente dalle ricerche microscopiche di E. Smith e di altri. Dagli autori più antichi, dapprima si ignorò la eventualità che i giri transitivi potessero estendersi sin quasi vicino al polo occi-

pitale e che quindi non potesse più esistervi nell'uomo la corteccia omologa a quella dell'opercolo delle scimmie. Si insistette perciò nel ricercare, i residui dell'*Affenspalte*, credendo di trovarli o nel *solco occipitale trasverso* (Ecker 1868) o nel *solco occipitale anteriore* (Wernicke 1876) o in *ambedue questi solchi e nell'estremo laterale della fissura parieto-occipitale mediale* (Mingazzini (21) (1895).

Ma la descritta forma *antropina* della solcatura occipitale laterale, non è l'unica propria dell'uomo.

Sulla superficie laterale del polo occipitale, nell'uomo, può esistere un *solco triradiato*, come nel tipo Kohlbrugge riprodotto nella fig. 4, perfetta-

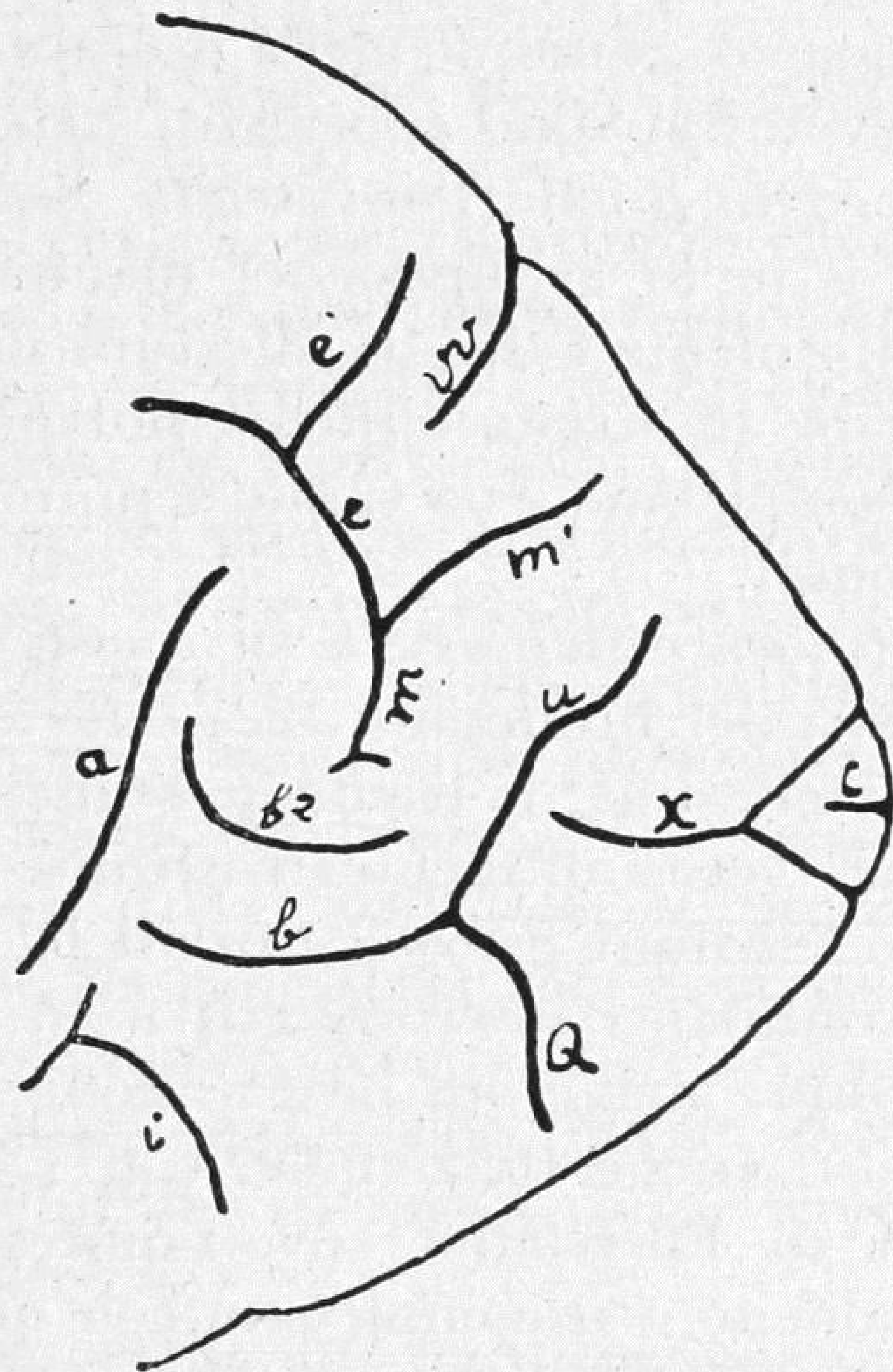


Fig. 4. — Solcatura del polo occipitale umano dell'emisfero cerebrale sinistro, visto di lato (tipo Kohlbrugge).

A, solco temporale superiore; *b* b^2, solco occipitale laterale (pitecoide); *c*, fessura calcarina; *e* e^1, solco inter-parietale; *i*, solco temporale medio; *m* m^1, incisura parieto-occipitale-laterale; *Q*, solco accessorio; *u x*, solco occipitale (superiore); *W*, incisura parieto-occipitale mediale.

mente simile ed omologo, in ogni sua parte, al *solco opercolare* (lunato) degli atelidi (A. Kappers). Secondo Sergi il ramo inferiore di esso è un residuo dell'*Affenspälte*, laddove quello superiore e l'anteriore rappresentano i solchi limitanti del *secondo giro transitivo*. Il *solco opercolare occipitale o lunato* nell'uomo è in stretta relazione col *sistema calcarino* cioè col sistema dei solchi assiali dell'*area striata*, della quale il *solco opercolare* segue parallelamente il margine anteriore. Invero la zona corticale striata posta dietro di esso è solcata o dai rami di biforcazione del *solco retro-calcarino* o da un vero e proprio *solco calcarino esterno*.

Per quel che si riferisce, poi ai rapporti del *solco opercolare* o *lunato* con le aree strutturali, esso, nell'uomo, come già nelle scimmie, non forma precisamente il limite anteriore dell'*area striata*. Nello spostamento all'indietro l'area ha indietreggiato più del solco che originariamente ne formava il

limite anteriore. È uno dei casi di « *Inkongruenz zwischen der Felder und Furchenverschiedenes* » per cui, secondo Kappers, vi è nei solchi una più difficile tendenza a spostarsi in confronto delle aree.

Secondo E. Smith, il *solco opercolare* o *lunato* forma, più propriamente, il limite tra l'*area para-striata e peri-striata* (occipitale e prae-occipitale di Brodmann) mentre il suo ramo anteriore (prae-lunato) sarebbe un solco assiale dell'*area peri-striata*.

Concetti generali sulla Morfologia del Lobo Parietale dell'Encefalo Umano.

Dallo studio morfologico adunque della solcatura cerebrale risulta che i caratteri morfologici evolutivi sono prevalenti *nell'area Post-Rolandica;* in *quella Sfeno-Temporale* ed in quella *Para-striata*. Sono queste le aree ultime giunte nella evoluzione e nello sviluppo del mantello del lobo parietale le quali conservano preferibilmente i tipi di solcatura umana. Queste aree interposte fra l'area Temporale, la Striata e quella Rolandica, con ogni verosimiglianza, ne saldano, ne completano e ne vanno sempre più perfezionando i rapporti anatomici e funzionali.

Le aree strutturali finora differenziate su questa vasta area corticale, secondo la citoarchitettonica del Brodmann (22) sono: la quinta, la settima, la diciannovesima, la trentasettesima, la trentanovesima, la quarantesima. Sei variazioni di struttura che, verosimilmente, costituiscono la trama anatomica sulla quale si ordiscono funzioni psico-sensoriali le quali, alla loro volta, si alimentano dalle aree confinanti intero-recettive ed etero-recettive.

Codeste aree, in sempre maggiore progressione evolutiva morfologica, e come vedremo in seguito, anche funzionale, con i loro rispettivi confini si incontrano sui tre archi di Eberstaller, ove rappresentazioni, di ordine acustico, si articolano, si saldano e si completano con quelle ottiche e quelle tattili al fine di arricchire la mente ed indirizzarla verso una sempre più progredita e più moderna cultura.

Fisiologia del lobo parietale.

Si disse già come il linguaggio della fisiologia possa essere eventualmente l'eco di quello della morfologia e lo studio clinico delle lesioni del lobo parietale conferma, in gran parte, la verità di questo aforisma.

La fisiologia del lobo parietale umano non si alimenta dal Laboratorio, ma, in gran parte, dalla Clinica, cosicchè i postulati clinici sono niente altro che i postulati fisiologici.

Le lesioni del lobo parietale che si circoscrivono alla corteccia cerebrale danno fenomeni di deficit o di disordini nelle sfere sensitive e psico-sensoriali *acustico-verbali; ottico-verbali* e *psico-cinetiche*. Ma per poco tali lesioni raggiungano la sotto-corticalità si mettono in essere *cecità* e *settori della retina* o *sindromi afasiche trans-corticali*.

Ma nell'ordine dei fenomeni motori non va omesso dal rilevare che nell'area del *giro angolare* è stato pensato potesse esservi allogato un centro corticale per *i movimenti coniugati degli occhi*. Ferrier, nelle sue ricerche, sui cervelli delle scimmie, credette di aver trovato all'altezza del *solco temporale*

superiore un centro per alcuni movimenti degli occhi e la sede indicata dal suddetto autore fu indirettamente avvalorata da un caso clinico del Grasset (23) e da molti altri. Ma prescindendo da queste prove indirette, Prevost aveva già fatto osservare che paralisi coniugate degli occhi possono stabilirsi in conseguenza di una lesione che soglia eventualmente localizzarsi nelle « circonvoluzioni che sormontano la scissura di Silvio », cioè nella porzione inferiore della *circonvoluzione parietale*, nella *circonvoluzione sopra-marginale* e nel *giro angolare*. Egli riconosceva dover esservi una via di associazione fra il *neopallium* ed il *sistema riflesso sinergico coniugato dei globi oculari e che tale via dovesse essere crociata*. La *ptosi* della palpebra superiore, inoltre, di volta in volta, fu messa in relazione con lesioni del *giro angolare*.

Asimmetrismo funzionale degli Emisferi Cerebrali.

È da tener presente che, a parte le paralisi coniugate o le *ptosi* corticali, tutti quei disordini che interessano sfere rappresentative di ordine interorecettivo, *verbo-acustico*, *verbo-ottico* e *verbo-cinetico* si mettono in essere esclusivamente per lesioni del lobo parietale sinistro per l'asimmetrismo che governa tutta la dinamica del meccanismo funzionale psico-sensoriale.

Dalle idee di Broca poi, sul centro motore fasico, risultò un fatto indiscusso e cioè che il comune *destrimane* ha due emisferi funzionalmente ineguali nel suo cervello: l'emisfero sinistro è preponderante nella dinamica del meccanismo rappresentativo della mente specie in quello a base di simboli. L'uomo, in altri termini, parla, scrive, legge, gestisce, ecc., con l'emisfero sinistro prevalentemente. Da ciò risulta che, dappoichè il lobo parietale di sinistra è sede di svariate e molteplici aree psico-sensoriali fasiche, anche esso divide, con tutto l'emisfero omolaterale, questo predominio funzionale unilaterale, ond'è che le funzioni di questo lobo cerebrale non sono eguali a quelle dell'emisfero destro.

Che vi sia, per altro, anche una localizzazione prevalente a sinistra, stanno a provarlo le ricche sintomatologie di tutte le lesioni anatomiche che si incontrano nelle sedi di sinistra, quelle lesioni che sono, viceversa, mute se cadono sul lobo parietale destro. Ma la supremazia dinamica dell'emisfero sinistro si palesò ancora più, allorquando Liepmann, nel 1905, dimostrò come un focolai di rammollimento dell'emisfero sinistro, possa dar luogo ad una emiparesi destra, e sopprimere nel tempo stesso, alcuni movimenti nella metà sinistra omolaterale, la quale, malgrado mostri di possedere liberi i movimenti elementari, purtuttavia non è più in grado di eseguire il minimo atto coordinato in combinazione con l'arto destro paretico. Il che deponeva in favore di quel postulato clinico e fisiologico il quale riconosceva ai centri cinetici rappresentativi unilaterali un governo che domina bilateralmente il movimento degli arti in confronto dei centri motori generici ed elementari corticali le di cui lesioni danno paralisi a preferenza unilaterali a forma mono od emiplegica. Lo studio delle *aprassie*, per altro, è tutta una documentazione della supremazia funzionale dell'emisfero sinistro. Esso, infatti, presiede a tutte le forme cinetiche rappresentative non solo *generiche* ma anche *specifiche* quali sono le *fasiche*.

Si era creduto un tempo che tale asimmetrismo di funzione potesse signi-

ficare un arresto di evoluzione funzionale e si tentò, di conseguenza, l'educazione dell'arto sinistro, nella speranza che l'esercizio periferico potesse creare anche, nell'emisfero destro, dei centri rappresentativi cinetici o fasici e queste premesse fecero sperare di poter ottenere, mediante l'educazione dell'arto sinistro, un maggior rendimento culturale e dinamico cerebrale. Sotto l'influenza di questa dottrina sorse la « *Ambidestral culture Society* » di cui si fecero iniziatori M. Fraenckel (24), Jackson (25) ed il generale inglese Baden-Powel, che tanto si distinse contro i Boeri, il quale credette così di poter ottenere da un'armata di *ambidestri* il 30 % ed anche il 50 % di maggior rendimento in confronto di un'altra di *destrimani*. Ma i loro sforzi tendenti ad organizzare una « *linkscultuur* » si infransero contro la tendenza reazionaria della natura *la quale tende a rendere questo squilibrio funzionale tanto più netto e più marcato, quanto più la mente umana avanza nella cultura.*

Il *destrismo* ed il *mancinismo* sono qualità innate e si manifestano non appena la corteccia cerebrale inizia la sua funzione. Balwin e Gutzmann hanno potuto stabilire che la maggior parte dei piccoli nati, prima ancora dei quattro anni di età, danno a vedere il loro asimmetrismo funzionale cerebrale. Secondo Stier, al cadere del primo anno di età, si comincia a far sentire l'impero di questa legge, la quale, all'alba della vita mentale, è favorita da 3 fattori: 1) l'educazione esogena impartita da genitori che sono destrimani; 2) l'educazione endogena che è spinta dal desiderio innato della imitazione; 3) l'obbligo imposto dagli oggetti di uso che sono per destrimani.

L'esperienza ha dimostrato poi come, attraverso i conati della « *linkscultuur* », si riesca a ridurre il *destrimane* un *ambidestro*, ma giammai un *mancino*. *Destrimani* o *mancini* si nasce. L'uomo è stato, durante il periodo storico, *destrimane;* nell'epoca preistorica il numero degli *ambidestri* doveva essere maggiore che al presente e ciò si desume dalla forma degli oggetti rinvenuti che ne svelano la maniera dell'uso.

Dappoichè il *destrismo* è una qualità del tutto umana; del *destrismo* qual'è l'origine?

Si sono avanzate varie ipotesi, ma a due si dà maggior credito. Una ha avuto come assertore Pye Smith: con essa si tenderebbe a riconoscere che l'uomo, nella lotta per l'esistenza, a difesa del cuore, con ubicazione a sinistra, abbia dovuto servirsi molto più dell'arto destro. L'altra, enunciata da Hyrtl e modificata da Bolk, sostiene che la stazione eretta assunta dall'uomo, avrebbe spinto il cuore sempre più a sinistra, questo spostamento avrebbe indotto anche uno spostamento ed una modificazione nella posizione delle arterie, inoltre un'ampiezza maggiore della carotide sinistra e quindi una migliore nutrizione dell'emisfero sinistro divenuto preponderante.

Ma l'enigma non è tutto qui!... Nel cervello umano un asimmetrismo funzionale si è fissato ed organizzato anatomicamente sul cervello senza che sia dato di poter scorgere alcuna modificazione strutturale della corteccia fra l'emisfero sinistro e il destro. Ciò non di meno l'asimmetrismo è anche anatomico: stanno lì a provarlo le lesioni dell'emisfero sinistro, così ricche di sintomi clinici in confronto di quelle omologhe dell'emisfero destro, che risultano clinicamente mute. Questo enigma non ci è dato di poter chiarire: « *nec scire fast est omnia* ». Questo asimmetrismo funzionale ed anatomico segna e definisce una delle contingenze cliniche delle lesioni del lobo parie-

tale dell'uomo, in quanto le lesioni del lobo parietale sinistro non danno sintomi eguali a quelle del destro.

Dallo studio semiologico della gamma dei fenomeni paralitici invero risulta che quanto più un qualsivoglia movimento tende ad evolversi verso le formule cinetiche rappresentative, tanto maggiormente perde la sua autonomia unilaterale, periferica e centrale. Le formule cinetiche elementari sono quelle che hanno autonomia maggiore. L'esercizio, a lungo andare, può sviluppare, perfezionare una educazione specializzata come la scrittura, la scherma, la pittura e così via a sinistra; ma non riesce a spostare la topografia dei centri cerebrali da sinistra a destra. Un *destrimane*, amputato nell'arto destro, può imparare a scrivere con la mano sinistra; ma la scrittura è sempre diretta e regolata dai centri di sinistra. Il *mancinismo* ed il *destrismo* sono attributi umani che non si emendano nè si invertiscono cerebralmente: *si può raggiungere un ambidestrismo funzionale periferico, ma questo non è ambidestrismo cerebrale.*

Questo concetto trova ampia riprova nel campo clinico delle *afasie* e delle *aprassie* ma non può avere qui ampio svolgimento. A riprova val meglio riportare qui un caso clinico, abbastanza dimostrativo, del quale siamo debitori al Malaise e che fu, a suo tempo, riportato dal Liepmann (26).

« Un uomo, esperto nell'arte del ventriloquio e, *mancino dalla nascita*, aveva appreso a scrivere con la mano destra; inoltre la sua professione lo aveva obbligato a muovere le marionette con entrambe le mani. Fu egli colpito da un *ictus* apoplettico che gli paralizzò l'arto sinistro; il focolaio di rammollimento era nell'emisfero destro, egli quindi perdette la parola. Ma quest'uomo non riusciva più a scrivere con la mano destra e presentò, da questa stessa mano, dei disturbi aprassici, così netti, da non riuscire più neppure, con essa, a muovere le marionette ».

L'esercizio adunque della scrittura, con la mano destra, non era riuscito a spostare i centri cerebrali a sinistra e la lesione dell'emisfero destro aveva finito per rendere aprassica non solo la mano sinistra, ma anche quella destra, confermando la legge che regola il meccanismo delle formule rappresentative cinetiche, meccanismo che si svolge, perifericamente, in maniera simmetrica con lieve predominio unilaterale ed è diretto da centri corticali unilaterali e cioè non simmetrici.

Non si possono dissimulare le difficoltà che si incontrano, dal punto di vista semiologico e da un punto di vista ancora più generale, cioè da quello psico-patologico a delimitare i confini fra fenomeni *fasici* e *prassici*. In altro lavoro (27) io già dimostrai più ampiamente di quanto non avessero fatto il Reymond, il Kleist e lo stesso Liepmann, che fra questi ordini di fenomeni fasici e prassici vi dovesse essere analogia perfetta. Ed invero gli edifizi mentali in genere, riposano su stratificazioni di simboli che sono, a loro volta, processi abbreviati di coordinazioni percettive e sensorie elementari, le quali si proiettano all'esterno attraverso rappresentazioni motrici. Dal dottrinale delle localizzazioni cerebrali, unico risulta essere il meccanismo che regola i rapporti funzionali tra sfere rappresentative sensoriali e sfere motrici; tale lavorio si compie, in via ordinaria, attraverso rapporti anatomici di ordine associativo e commessurale con polarizzazione unilaterale sull'emisfero si-

nistro ove risiedono le aree sensoriali alle quali fanno capo le rappresentazioni simboliche elaborantisi simultaneamente nei due emisferi, ed a tale polarizzazione anatomica unilaterale, nell'emisfero sinistro, corrisponde la specializzazione unilaterale motrice nel campo funzionale di cui è esponente fisiologico il *destrismo*. Questa prevalenza anatomica e funzionale asimmetrica non vige solo per i fenomeni fasici, che hanno a preferenza stratificazioni simboliche, ma vige altresì, come dimostra la dottrina delle localizzazioni, nell'ordine dei fenomeni rappresentativi, a caratteri più generici di quelli fasici; cioè anche nell'ordine di quelle rappresentazioni che presiedono all'euritmia di tutti gli atti volitivi e che, per essere entrati a far parte dell'abito mentale individuale, equivalgono a formule simboliche espressive delle volizioni, le quali, come, nell'ordine delle funzioni fisiologiche, danno luogo alle *euprassie*, così, nell'ordine patologico, mettono in vista le *disprassie* e le *aprassie*.

Ciò premesso, data l'analogia perfetta fra fenomeni *fasici* e *prassici*, se ancora si tengono separati questi due temi, in due differenti capitoli, è solo per esigenza di metodica illustrativa. La dottrina del linguaggio, infatti, ha raggiunto una maggiore indipendenza psicopatologica, semiologica ed anatomica ed ha offerto le prove più numerose e di maggior valore alla dimostrazione dell'asimmetrismo dinamico della meccanica cerebrale.

Aree fasiche del lobo parietale in relazione con la cultura.

Le formule adunque rappresentative sensoriali e cinetiche sono polarizzate unilateralmente a sinistra e la loro localizzazione anatomica occupa sul mantello: *la regione rolandica e peri-rolandica, il lobo temporale, l'insula di Reil, il lobo parietale nelle sezioni infero-laterali e tutta la porzione laterale e mediale del lobo occipitale.*

Assai meno importanti, ai fini culturali, e molto meno definite nell'uomo, sono le aree: *olfattiva* e *gustativa*.

La *prima* comprende il trigono olfattivo nella faccia interna dell'emisfero e il lobo limbico tanto nella sua parte anteriore, quanto nell'ippocampo; la *seconda* comprende l'*uncus* e il *polo temporo-sfenoidale*.

Il lobo limbico è stato assegnato all'olfatto, ma molto probabilmente è organo comune anche al tatto. Questa promiscuità ricorda l'area ippocampica del mantello nei primi gradini della sua evoluzione, allorquando riesce difficile scindere la regione dell'olfatto da quella del tatto.

Le prove cliniche hanno dimostrato poi che, nell'uomo, ciascuna area sensoriale è distinta in varie zone, a gradini evolutivi, di cui una prepara il materiale che dovrà servire all'altra. Si parte da un'area puramente *sensoriale* al centro, alla quale segue una seconda *psico-sensoriale* e poi una terza più periferica e più specifica *simbolico-sensoriale*. L'esempio tipico di una tale successione di aree è dato dalla zona visiva, quella meglio conosciuta e definita nell'uomo.

Essa comprende *un'area senso-visiva* circoscritta alle *circonvoluzioni della scissura calcarina* ed al *polo occipitale*, segue un'altra più estesa della precedente che comprende il rimanente del *cuneo*, una parte del *lobulo linguale, la faccia esterna del lobo occipitale ed il lobulo parietale inferiore.*

Quest'ultima che raggiunge le due sommità del secondo e terzo arco di Eberstaller, sarebbe la più evoluta in quanto sede dei simboli verbo-visivi (lettura) e fra le ultime giunte nell'evoluzione culturale della mente. E quando si parla di simboli verbo-visivi devono, in questo attributo generico, comprendersi non solo i simboli verbali della propria lingua, ma anche quelli di lingue straniere, nonchè i simboli convenzionali musicali, stenografici, telegrafici, ogni ordine di tracciati che servono ai bisogni di una sempre più progredita cultura.

Ma se la zona visiva fa centro alle *circonvoluzioni della calcarina*, quella uditiva, a sua volta, fa centro ai *giri trasversi* di Eschle dove Henschen (28) localizzò l'*area uditiva sensoriale* fondamentale o senso acustico, attorno ad essa un'altra più estesa raggiunge i segmenti posteriori della prima e seconda circonvoluzione temporale sulla quale si fissano le *immagini acustiche delle parole* ed altre più posteriormente ancora che quasi si toccano con le aree verbo-ottiche sui due archi di Eberstaller, sulle quali si fissano formule rappresentative *acustico-simboliche* di una maggiore evoluzione verbale in quanto governano le inflessioni grammaticali e sintattiche mercè le quali il pensiero si eleva alle più sublimi espressioni dell'arte.

Ma oltre alle due precedenti, altre aree rappresentative simboliche la clinica è andata delimitando: queste sono le aree *tattili* le quali, prendendo punto di partenza dalla *parietale ascendente* o da uno dei suoi segmenti dove è localizzata *l'area tattile fondamentale* o *senso tattile*, declina verso i piedi delle circonvoluzioni parietali e in parte sul primo arco di Eberstaller (giro sopra-marginale) cioè verso l'area dove si formano e si rievocano le immagini tattili degli oggetti. Più perifericamente ad essa, ai margini delle aree simboliche acustiche ed ottiche del lobo parietale inferiore, potranno in prosieguo essere segnati i confini di *aree simbolico-tattili;* immagini che si vanno fissando ed associando in quei soggetti, come i ciechi nati, che formano la loro cultura sfruttando le sorgenti sensitive tattili (lettura a rilievo).

Ma per quello che si riferisce alle *aree simbolico-tattili*, argomenti detratti dalle analogie anatomiche e cliniche, fanno pensare che, molto probabilmente queste dovranno estendersi sul segmento posteriore del *giro sopra-marginale*, ma non si è ancora in possesso di prove cliniche ed anatomo-patologiche di valore indiscusso. Prove fondate si hanno, viceversa, circa i confini dell'area dove sono localizzate le immagini tattili fondamentali e quelle della identificazione tattile degli oggetti la di cui lesione dà luogo alla *astereognosia*.

La dottrina delle localizzazioni dei fenomeni sensitivi elementari la si deve alle esperienze del Laboratorio, ma quella che contempla la sfera dei fenomeni sensitivi verso le formule rappresentative simboliche la si deve tutta alla Clinica.

Türck fu il primo che, negli animali, affermò essere l'emianestesia in rapporto con lesioni del cervello anteriore. Si venne poi in Clinica notando che possono esservi anestesie che interessano questo o quell'attributo di senso e ciò fu notato da Hoffmann (29) fin dal 1884 e tal fatto non era sfuggito a Monakow (30) il quale aveva osservato, che, in alcuni casi malgrado fossero rimasti integri la gran parte degli attributi sensitivi, il il *senso stereognostico* ne era stato compromesso.

Queste vedute furono poi avvalorate dalle geniali ricerche del Flechsig (31) il quale sostenne che sul mantello cerebrale vi sono 3 grandi aree sensitive: *l'area rolandica, l'area del lobo limbico* e *l'area dei piedi dei giri frontali medio* e *inferiore* e del *polo più anteriore del lobo frontale.*

Malgrado gli studi citoarchitettonici di Campbell (32) e Brodmann (33) avessero ammesso la possibilità di una netta separazione fra il territorio sensitivo e quello motorio nella regione rolandica; gli studi fisiologici specie della Scuola Italiana (Luciani, Tamburini e Seppilli) ne dimostrarono la natura senso-motrice. Ma quando si parla di funzione senso-motrice implicitamente si definisce il *primo gradino funzionale della scala delle formule rappresentative cinetiche la cui sede deve riconoscersi nelle aree rolandiche. Formule cinetiche che verso la parietale ascendente e piedi della 1ª e 2ª parietale trovano le sorgenti simbolico-sensoriali e verso la frontale ascendente e piedi della 2ª e 3ª frontale trovano le formule rappresentative espressive. Sulle rolandiche devono dunque aver sede le formazioni rappresentative cinetiche le più elementari e non quelle dei movimenti elementari.* Che se la Clinica ed il Laboratorio, per lesioni delle rolandiche, hanno registrato più che formule disprassiche od aprassiche, formule di mono-paresi o di emiparesi ciò si deve al fatto che tali lesioni si estendono alla sotto-corticalità ed offendono così le vie di proiezione motrice.

Gli studi clinici poi sono venuti ad illustrare e a sempre più definire la natura non solo dei disturbi di moto corticali, ma anche di quelli *sensitivi.*

Si venne per es. a riconoscere come sulla corteccia cerebrale debbano essere rappresentate soltanto alcune delle sfere sensorie. Fra queste sono da ricordare: *la sfera tattile, il senso di posizione e quello stereognostico.*

I casi infatti del Muskens, (34) i più recenti, quelli che si riferiscono agli interventi chirurgici sul lobo parietale di sinistra, avvalorano sempre più l'idea già di Nothnagel e Redlich, secondo la quale, il *senso di posizione* ed il *senso stereognostico* sono prevalentemente rappresentati nelle circonvoluzioni parietali. Dai dati del Muskens si deve anzi riconoscere che l'area corticale del *senso stereognostico* della mano destra, si estende posteriormente sul *giro sopra-marginale sinistro* e forse anche sui *giri del lobulus parietalis superior.* Il *senso stereognostico*, a differenza del senso tattile e di quello di posizione, si riscontra offeso nelle lesioni del lobo parietale sinistro e questa localizzazione unilaterale a sinistra fa rientrare l'*astereognosia*, anche dal punto di vista anatomico, nell'ordine dei fenomeni fasici. Anatomia e psicopatologia adunque concordano nel definire l'*astereognosia* un vero disturbo di identificazione secondaria tattile e cioè una *agnosia del tatto.*

In un lavoro sulle afasie già avevo illustrato questo concetto. Io (35) cercai di dimostrare che i fenomeni patologici del linguaggio di ordine fasico si debbano suddividere in 3 gruppi fondamentali; nel gruppo delle *agnosie;* in quello delle *asimbolie* ed in quello delle *aprassie fasiche.* Al gruppo delle agnosie deve ascriversi anche l'*astereognosia* la quale, essendo un difetto di identificazione secondaria della sfera tattile, ha analogie perfette con l'agnosia ottica e con quella acustica. Una localizzazione generica di essa era stata unanimemente riconosciuta da Mills (36), Oppenheim (37), Mingazzini (38), Henschen (39), Grisson e Sänger (40); Dejerine e Long (41), Bianchi (42); *nella seconda circonvoluzione parietale e giro parietale ascendente.*

In una statistica di circa 77 casi di ferita del cranio e del cervello pubblicata da Villaret e Maystre (43) nel 1916, in 26 di tali casi si notò *astereognosia* e, fra questi, 22 avevano lesioni interessanti il lobo parietale. Gli autori in base a questi risultati dettero all'*astereognosia* il valore di sintomo specifico di sede del lobo parietale. Muskens avvalorò con reperti chirurgici non soltanto la localizzazione unilaterale a sinistra di tale sindrome; ma bensì ne indicò la sede *ai piedi delle due circonvoluzioni parietali: prima e seconda.*

Non è poi improbabile, come già dissi, che più perifericamente all'area di identificazione secondaria tattile, in analogia con quanto si ripete per le aree *acustiche* e *visive*, si venga circoscrivendo *l'area simbolico-tattile* (lettura a rilievo) che potrebbe cadere in parte nel segmento posteriore del giro sopramarginale (primo arco di Eberstaller). Gli studi ulteriori diranno su ciò la parola definitiva.

Da quanto si è finora esposto risulta, in modo evidente, che *nel lobo parietale inferiore e temporo-parieto-sfenoidale, si toccano quasi, aree simboliche visive, acustiche e tattili in un'area cerebrale occupata dalle sommità dei tre archi di Eberstaller. Area, questa dei tre archi, di grande importanza anatomica, ma più ancora funzionale la di cui lesione sconvolge tutto il meccanismo sul quale si edificano i vari edifici culturali, in relazione alle attitudini potenziali congenite della mente alla conquista della cultura.*

Funzioni complesse che variano da soggetto a soggetto ed invero dall'analfabeta al poliglotta, dal cieco e dal sordo-nato, all'artista del pennello, dello scalpello, del canto, del suono, della mimica e della danza, c'è tutta una scala di valori culturali ed artistici che, di fronte alle lesioni di queste aree simboliche e quindi di fronte alle lesioni del lobo parietale, dovranno presentare e presentano, in realtà, variazioni cliniche, le quali sono in più diretto rapporto con le inclinazioni personali, più o meno favorite dall'educazione; con le attitudini innate più o meno da essa secondate e con l'evoluzione, la perfezione e la dovizia della cultura ed esperienza personale. Nei documenti clinici acquisiti alla scienza troviamo le orme di questo cammino o, per dir meglio, le vie maestre da percorrere; è, poi, lo studio del caso per caso, che segnerà il numero delle vie più riposte, delle aree più specializzate.

Che le aree del lobo parietale molto opportunamente siano state denominate *aree della cultura* lo dice la morfologia. Le aree invero in continuo cammino morfologico evolutivo sono: *l'area dei solchi post-centrali; quella sfeno-temporale, dove si viene delimitando il terzo arco del giro parietale-inferiore di Eberstaller; quella della regione peri-striata nella quale sono definiti i tre giri transitivi; i quali nei gradini più bassi della evoluzione morfologica sono come sopraffatti e sepolti dall'opercolarizzazione del lobo occipitale.*

Non in tutti i soggetti la morfologia di queste regioni appare uniforme; ve ne ha in cui questa o quella, fra esse aree, presenta caratteri involutivi o più o meno evolutivi. Va da sè che con una tale maggiore o minore evoluzione morfologica, vada connessa una varia potenzialità funzionale, una variabile attitudine educativa e capacità culturale.

Penso che queste mie parole possano essere erroneamente interpretate e per comprenderne il valore non si devono accettare senza riserve. Vecchio e

convinto assertore dei valori della morfologia, tengo sempre in gran conto il linguaggio di essa; ma riconosco altresì che, a volte, questo linguaggio possa essere tradito da quello dei valori qualitativi degli elementi nervosi i quali si sottraggono in genere al controllo anatomico. Non è a credere che la morfologia detenga tutti i segreti della fisiologia cerebrale, no, essa può solo segnare ad essa la direzione del cammino. Malgrado tutte le possibili ed eventuali riserve, in rapporto al tema che qui si è svolto, le conclusioni che ne sono state dedotte sono avvalorate dal linguaggio della morfologia, che, come si è visto, non è smentito da quello clinico che è poi quello fisiologico.

Le trombosi, invero, del III e IV ramo dell'arteria cerebrale media, per ormai lunga esperienza, dànno luogo a malacie del secondo e terzo arco di Eberstaller, le quali sconvolgono gravemente e stabilmente tutta l'armonia del dinamismo del pensiero.

Questa disarmonia e questo disordine è grave, allorquando è colpito il lobo parietale di un *alfabeta* ed è di lieve conto quando, viceversa, è leso quello di un *analfabeta*.

Da quest'analisi morfologica e clinico-fisiologica affiora la contingenza, la più varia, della sintomatologia delle lesioni del lobo parietale, guardata non solo al riflesso del dinamismo unilaterale della meccanica cerebrale; ma bensì anche al riflesso del grado dell'evoluzione morfologica delle circonvoluzioni. Questa evoluzione segna, per altro, in potenza, le possibilità funzionali soggettive in relazione alle peculiari e specifiche attitudini della mente. Non solo adunque la sintomatologia del lobo parietale dell'emisfero destro è differente da quella dell'emisfero sinistro; ma bensì anche quella dell'emisfero sinistro, è suscettibile di variazioni che per essere legate alle attitudini peculiari dell'individuo, non è facile classificare o schematizzare.

Recentemente non è stata forse annunziata una nuova sintomatologia specifica della regione parieto-occipitale inferiore dal Gerstmann di Vienna (44)?

Egli ha descritto una varietà di *aprassia* che ha denominato « Fingeragnosie ». Un insieme di *aprassia ideatoria* ed *astereognosia* delle dita delle mani, associata ad *Acalculia* (impotenza a far calcoli).

Premessi i concetti generali su illustrati, non sarà questa l'ultima novità mai che ne riserva la clinica delle lesioni del lobo parietale!...

Le aprassie del lobo parietale.

Ma occorre ancora spendere qualche parola per ricordare che al *giro sopra-marginale* si volle anche attribuire la sede delle rappresentazioni cinetiche e quindi si credette potesse essere la sede dell'*aprassia di Liepmann* (45). Mi riferisco all'*aprassia motoria*, quella sindrome cioè nella quale il paziente è capace di agire; ma gli atti non corrispondono allo scopo. Sindrome che si è creduto di poter anche legare alle lesioni del *lobo parietale sinistro*.

Ma all'uopo giova essere guardinghi per non confondere aprassie secondarie a difetti del senso di posizione dell'arto, con quelle classiche descritte da Liepmann. Sovente invero lesioni che si localizzano nella regione inferiore dei giri post-centrali possono alterare il senso di posizione della mano e dare disprassie; ma queste non sono le aprassie motorie di Liepmann. Rarissime sono queste come frequenza e sempre con localizzazione

unilaterale a sinistra, laddove le prime si accompagnano, frequentemente, a disturbi sensitivi degli arti e non hanno sede cerebrale unilaterale, potendo riscontrarsi lateralizzate tanto a destra quanto a sinistra. A questa varietà deve ascriversi la « Fingeragnosie » di Gerstmann.

D'altronde la localizzazione dell'*aprassia* è variabile in relazione con le varietà cliniche di essa.

Delle due varietà fondamentali quella *motoria* (Liepmann) e quella *ideatoria* (Pick) sembra possano esserne la sede; per la *prima* le *aree intermediarie prae-centrali* del *lobo frontale di Campbell*, e, per *la seconda*, le *aree sensitivo-sensoriali del lobo parietale.*

Ditalchè il *solco di Rolando* segnerebbe il confine di separazione fra *aree sensitivo-sensoriali parietali* e le *aree espressive o prassiche frontali.* Le lesioni che eventualmente si localizzino su un'area o sull'altra di esse, possono dar luogo a varietà di aprassie dell'uno o dell'altro gruppo fondamentale.

Si svolsero ampiamente le ragioni che militano in favore della natura sensoriale delle aree parietali; ora è uopo aggiungere che è antica la dottrina la quale riconosce alle aree prae-frontali funzioni espressive a carattere rappresentativo. Dalla Scuola di Charcot e propriamente da De Boyer e Pitres (46) si ammise già che, davanti alla zona motrice e come facente parte della medesima, vi fosse una zona estendentesi verso i piedi delle circonvoluzioni frontali, la quale sarebbe preposta a movimenti più complessi e destinati a singole professioni. Lo stesso pensiero era stato diviso da Meyzart.

Le ricerche del Campbell, del Bolton (47), del Brodmann, del Flechsig (48) portarono poi ad esso il conforto di argomenti istologici. L'*area praecentrale intermediaria di Campbell* comprende, secondo gli istologi, *una striscia che dalla circonvoluzione prae-rolandica, nella sua parte infero-anteriore, prolungandosi al davanti della zona motrice, si spinge in alto sulla prima circonvoluzione frontale per circa 15 millimetri al di là del solco prae-rolandico; descrive una curva a convessità posteriore fin presso alla circonvoluzione rolandica anteriore in corrispondenza del centro. Si ricurva poi di nuovo, in avanti ed in basso sulla terza circonvoluzione frontale, e comprende di essa la parte triangolare non solo, ma quasi tutto il piede e si estende sotto la faccia orbitale del lobo frontale su una parte della porzione trasversa della terza frontale.*

Essa quindi abbraccia le basi delle circonvoluzioni frontali superiore e media, una parte della frontale ascendente ed una parte abbastanza estesa della frontale inferiore; includendo l'area di Broca e la parte orbitale dell'opercolo frontale. Questi limiti non sono assolutamente fissi e determinati; ma, secondo il Campbell, sono, per lo più, abbastanza riconoscibili. Il suddetto autore afferma che detta area coincide con quella trovata eccitabile nelle scimmie, mercè le esperienze, e che i limiti, in parte, corrispondono con i limiti anteriori della così detta *zona somestetica o tattile di Flechsig.* Il Bianchi (49) sul cervello dei Cebi trovò ineccitabile la parte anteriore di detta area. Il Campbell suppone che questa area somigliante, per la sua struttura, alla zona motrice, serva ai movimenti più specializzati e più delicati. In tal guisa egli si spiega come *il piede della terza frontale sia l'organo centrale della parola parlata nell'uomo e quello della seconda circonvoluzione frontale sia, molto probabilmente, il centro della scrittura.*

Dubbi furono sollevati, è vero, sull'esistenza di un centro della scrittura da Dejerine e Mirallie (50), ma da quando si considerano queste funzioni specializzate nell'orbita dei fenomeni prassici questi dubbi sono fugati. Qui non si vengono a formare dei veri centri simbolici ma dei veri e proprii *automatismi funzionali* più o meno specializzati. D'altra parte anche prove cliniche di Pitres e De Boyer militano in favore del concetto che riconosce la funzione espressiva da localizzare avanti alla comune zona motrice. Avanti dunque alla frontale ascendente si localizzano e si evolvono le formule cinetico-rappresentative e prassiche. Con tali premesse, l'area prae-rolandica dovrebbe essere una delle sedi *più importanti delle aprassie motorie tipo Liepmann; come l'area post-centrale del lobo parietale verosimilmente potrebbe e dovrebbe essere la sede delle forme prassiche di origine sensoriale ideatoria di Pick.*

Ma non sono le sole chiamate in causa. Invero il concetto ubiquitario circa la sede anatomica delle *aprassie* guadagna sempre più terreno; ond'è che si sostiene da D'Hollander (50) poter ben anche essere *l'aprassia* espressione di interruzione di vie lunghe associative, capaci di isolare le circonvoluzioni centrali dalle aree sensoriali che le stanno posteriormente. Queste possibilità possono incontrarsi in Clinica; ond'è che le *aprassie* debbono poter avere varietà di localizzazione. Non è escluso cioè che una lesione del lobo parietale, nella regione post-centrale, specie se interessi la sotto corticalità, possa mettere in essere varietà di *aprassie*, ma queste sono eventualità delle più rare, in quanto le lesioni di questa sede, danno forme di emiparesi ed emiplegie, oppure mettono in essere forme di afasie trans-corticali per l'interruzione di vie proiettive motorie e di vie associative lunghe che turbano e sconvolgono tutto il meccanismo delle sfere gnosiche e simboliche del linguaggio sempre, ben inteso, che si localizzino a sinistra. Ciò premesso, le forme prassiche allora sarebbero come assorbite e sopraffatte da disordini molto più gravi e complessi nelle sfere di rappresentazioni cinetiche e simboliche.

Ho parlato della sotto-corticalità del lobo parietale per fermarmi brevemente su un altro ordine di sindromi cliniche che sono state messe in relazione con lesioni di questa sede, le quali vengono, indirettamente, a valorizzare, con prove ulteriori, quanto si è esposto in merito alla fisiologia del lobo parietale ed alla contingenza della sua sintomatologia clinica.

Afasie trans-corticali del Lobo Parietale.

Le *afasie trans-corticali* sono niente altro che *afasie* da *dissociazione di rapporti e vie inter-centrali* nelle quali il linguaggio è compromesso in tutte le sue varie sfere.

Una classificazione delle afasie più anatomica che psicopatologica potrebbe essere, ad esempio, anche questa:

a) *afasie percettive* (antiche afasie sensoriali); *b*) *afasie prassiche* (antiche afasie motorie); *c*) *afasie da dissociazione* (antiche afasie di conduzione; afasie trans-corticali e sotto-corticali).

Il carattere dissociativo, nelle forme di afasie del terzo gruppo, è dovuto o a lesioni che, nella sotto-corticalità cerebrale, abbiano interrotto fasci associativi lunghi inter-centrali o commessurali inter-emisferici, o a lesioni corticali, mercè cui, vengano cointeressati fasci associativi a funzioni più differenziate e più elevate, così come suole accadere in quelle forme di atrofie cir-

coscritte dei giri cerebrali, forme fasiche descritteci da Pick. Le quali sono molto più frequenti di quanto non si creda, e, clinicamente, possono ricostruire tutta la gamma delle afasie; dalle sensoriali alle aprassiche a quelle da dissociazione. In armonia con i principali tipi di afasie da dissociazione, che si sono incontrate in Clinica, si è tentata una classificazione anatomica di esse in due sotto gruppi fondamentali e cioè in *quelle sotto-corticali* ed in *quelle trans-corticali;* eufemismo questo che ci sospinge al di là della corteccia cerebrale in sfere di pura funzionalità psichica. Egli è perciò che questo attributo par creato, a bella posta, per dimostrarci quanto ancora la concezione anatomica delle afasie sia angusta per contenere ed illustrare tutti i postulati psicopatologici della dottrina del linguaggio.

Il concetto psico-patologico fondamentale, *dell'afasia trans-corticale* rimane tuttora quello di Bonhoeffer (52) condiviso da Monakow (53) e da Mingazzini (54) i quali si accordano, pur essi, nel riconoscere a questa particolare sindrome un disturbo prevalentemente dissociativo, determinato cioè da interruzione di rapporti anatomici e funzionali fra aree simboliche ed aree gnosiche delle espressioni fasiche, interruzioni di rapporti che, isolando le aree delle immagini verbali ed ottiche da quelle più elevate della conoscenza, e possiamo pur dire dei concetti, isola la mente dagli organi simbolico-fasici di relazione, mercè cui, in condizioni fisiologiche, essa si alimenta di nuove cognizioni.

L'afasia trans-corticale, adunque, starebbe a definire funzionalmente ed anatomicamente, l'isolamento delle aree simbolico-fasiche della parola dalle correlazioni gnosiche e concettuali del pensiero, isolamento che rende sterile ed atassica la loro attività e quindi ostacola la meccanica del pensiero e turba l'attività della mente. Si disse da Monakow che le sindromi di tali afasie hanno sempre qualche cosa di indeterminato; ma tale indeterminatezza trae origine dalla mal definita concezione psico-patologica che si ha ancora di tal genere di afasie, concezione che presuppone l'esistenza di un centro concettuale al governo delle sfere simbolico-fasiche; centro che in armonia con le idee di Quensel (55) e di Mingazzini non può considerarsi che quale il punto nodale di una serie complessa di atti associativi aventi origine dalle sfere sensorie e che, attraverso rapporti complessi, non tutti individualizzabili anatomicamente, costituiscono le direttive della intelligenza. Ora non è possibile ammettere che in così fitta e densa rete di rapporti, lesioni anatomiche riescano ad isolarne un dato ordine ed a rispettarne altri, riproducendo sindromi stabili e ben definite, qui valgono i caratteri generici e i criteri clinici differenziali a riconoscerne la natura.

Dal punto di vista anatomico non si può che mantenere una semplice distinzione generica di esse, riconoscendo che possono derivare da lesioni sotto-corticali o da lesioni corticali del cervello.

Tra le prime sono da riconoscere quelle derivanti da lesioni della corona raggiata del lobo parietale inferiore o, per meglio dire, della regione temporo-parietale che fanno capo alla sotto-corticalità degli archi di Eberstaller, le quali si accompagnano con *sindromi di afasie sensorie trans-corticali*. Sindromi tali si ebbero da tumori, come ne fanno fede i casi di Broadbent (56); da rammollimenti come nei casi di Bischoff (57), Pick (58), Zacker (59). Touche (60), Persching (61), Heubner (62), Giannuli (63) e da ascessi, come nel caso di Gartner citato da Monakow (64).

Fra le corticali si devono richiamare alla memoria quelle descritte da

Pick, da Berg (65), Stransky (66), Liepmann (67) derivanti da atrofie gravissime circoscritte ai giri delle aree fasiche o a regioni ad esse intermedie; atrofie le quali col turbare rapporti associativi più differenziati, danno luogo a quadri fasici analoghi a quelli delle lesioni sotto-corticali.

Concetti generali sulla Fisiologia del Lobo Parietale.

Da quanto si è, sin qui, svolto risulta essere note le funzioni della circonvoluzione parietale ascendente e della regione dei giri post-centrali, quelle dei tre archi di Eberstaller. Rimangono tuttora oscure le funzioni del Lobo parietale Superiore.

Sulla parietale ascendente e sulle regioni dei giri *post-centrali hanno sede: la sfera sensitiva tattile e la sfera sensitiva della posizione degli arti.*

Più posteriormente ed inferiormente si succedono le aree di identificazione secondaria tattile e quelle simbolico-tattili e propriamente sulle aree dei piedi delle due parietali ed in parte sui margini del giro sopra-marginale.

Sui pilastri e sull'arco primo di Eberstaller (giro sopra-marginale) *si succedono le aree delle simbolie acustiche.*

Sul secondo e terzo arco di Eberstaller si circoscrivono le aree delle simbolie ottiche.

Tutte queste aree che si incontrano con i loro confini sui 3 archi di Eberstaller del lobo parietale inferiore presentano maggiore o minore sviluppo a seconda della maggiore o minore potenzialità culturale congenita o acquisita del soggetto.

La meccanica funzionale del cervello umano nello sviluppo ed evoluzione delle formule rappresentative sensoriali e motorie poggia su una prevalenza funzionale a sinistra e quindi su un asimmetrismo anatomico cerebrale, per cui questi centri di rappresentazioni simboliche sono localizzati sull'emisfero sinistro. Gli è perciò che se questi centri sono attivi nel lobo parietale sinistro non lo sono altrettanto sul lobo parietale destro.

È stato pensato ed in parte dimostrato che nelle vicinanze della regione del *giro angolare* potesse esservi anche un centro corticale per *l'elevatore della palpebra superiore* e per *i movimenti coniugati degli occhi;* ma ancora non può questo postulato essere elevato alla dignità di un principio fisiologico indiscusso.

Le sindromi cliniche, attraverso lo studio dei tumori e delle malacie del Lobo Parietale, ci riportano con tinte più o meno forti e decise ai postulati ed ai principii fisiologici fin qui illustrati.

L'Anatomia adunque, attraverso la *Morfologia* ed in connubio con la *Fisiologia,* sorreggono la *Clinica Neurologica,* in così sottili analisi, e l'accompagnano fino alla soglia della *Psichiatria.* Ma l'analisi anatomica ed il metodo sperimentale guidano la Clinica, con passo cauto ma deciso, anche fra i perigliosi scogli delle malattie della mente, ad onta che le ombre di Aristotile e di Platone si profilino all'orizzonte!... L'invocazione esotica alle dottrine filosofiche nel campo della Clinica Psichiatrica non meraviglia!... Là dove tace il Laboratorio, si fa loquace e metafisica la Cattedra!... I clinici veri, quelli educati e vissuti al letto del malato, tendono tuttora l'orecchio alla voce di Bacone, la quale ammoniva essere l'*Esperimento* una specie di tortura che *l'Arte* infligge alla *Natura* per farla parlare!..

RIASSUNTO

Dallo studio e dall'analisi morfologica e clinica del Lobo Parietale del cervello dell'uomo, si riesce a definire le funzioni di questa importante regione cerebrale.

Da detto studio conclude che il Lobo Parietale presenta caratteri morfologici umani specifici più di qualsiasi altra regione cerebrale. Nella scala della evoluzione esso è il meno antico fra i lobi cerebrali ed ai fini funzionali esso è preposto alla formazione ed allo sviluppo culturale dell'intelligenza, ed a fissare i caratteri morfologici della *Specie*.

La sintomatologia clinica di questo lobo cerebrale è contingente e variabile, in rapporto con il grado di cultura dall'individuo raggiunto, col grado della sua congenita potenzialità educativa e culturale e dell'asimmetrismo funzionale dei due emisferi cerebrali.

LETTERATURA.

1. L. Bianchi. *La meccanica del cervello.* Fratelli Bocca, edit., 1920.
2. A. Kappers. *Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen.* Bd. II, Haarlem, 1921.
3. Cunningham. *Contr. to the surface Anatomy of the cerebral hemispheres.* Royal Irisk. Acad., Dublin, 1892.
4. Retzius. *Das Menschenhirn.* Stöckolm, 1896
5. Eberstaller. *Zur Oberflächenanatomie der Grosshirnhemisf.* Wien. Med. Blätt herausgeg. von Schlesinger, n. XVI, XXI, 1884.
6. Wilder. *The brain of the american negro.* Proc. of the national negro conference, Juni 1909.
7. E. Smith. *New studies on the folding of the visual cortex etc.* Journ. of Anat. and Physiol., vol. XLI, 1907.
8. Kohlbrugge. *Untersuchungen über Grosshirnf. ecc.* Zeitschr. für Morphol. und Anthropol., Bd. XI, 1908.
9. Dejerine. *Anatomie des centres nerveux* Tom. I, Paris, 1895.
10. Wernicke. *Dar Urwindungssystem des Mensch. Gehirns.* Viener medic. Jahrbücher, Bd. XIX, 1870.
11. Sterzi. *Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo.* Padova, 1915.
12. Eberstaller. Loc. cit.
13. Zuckerkandl *Zur vergleich. Anatomie des Hinterhauptlappens.* Arb. a. d. Neurol. Inst. d. Wien. Univ., 11, 1904. — *Zur Anatom. der Uebergangswindungen.* Ibid., 13, 1906.
14. S. Sergi. *Cerebra Hererica.* Denkschrift der med. naturwissenschaft, Bd. XV, Jena, 1907.
15. Landau. *Zur vergleic. Anat. des Hinterhauptlappens.* Folia neurobiol., Bd. IX, Haarlem, 1915.
16. Gratiolet. *Mémoires sur les plis cérébraux de l'homme e des primates.* Paris, 1854.
17. Holl. *Zur vergleic. Anatomie des Hinterhauptlappens.* Sitzungsberich der Keis. Akad. der Wissensschaf. in Wien, Bd. CXVI, 1907.
18. Kükenthal und Ziehen. *Ueber die Grosshirnfurch. der Primaten.* Jenaisch. Zeitschr. für Naturwissensch., Bd. XIX, 1895.
19. Giacomini. *Guida allo studio delle Circonvoluzioni cerebrali dell'uomo.* 2ª Edizione. Torino, 1884.
20. Ecker. *Die Hirnwindungen des Menschen.* Braunschweig, 1883.
21. Mingazzini. *Il cervello in relazione con i fenomeni psichici.* Torino, 1895.
22. Brodmann. *Vergleich. Lokaliz. der Grosshir. in ihren Prinzipien darghestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig, 1909. — *Feinere Anatomie der Grosshirns-Handbuch der Neurolog. von Lewandowsky.* Berlin, 1910.
23. Grasset. Progrès médical, 1876.
24. M. Fraenkel. *Wert der doppelhändingen Ausbildung für Schüle ecc.* Schulinspector. Z. Fromman, Berlin, 1910.
25. Jackson. *Ambidexterity or two-handedness of two brainedness. An argument for natural developpement and rational education.* With an introduction by major general R. S. I. Paden Powel, London, 1905.

26. Liepmann. *Ueber die wissenchaftlich Grundlagen der Linkscultur.* Deutsch. medic. Wochenschrift, nu. 27-28, 21 juni 1911.
27. F. Giannuli. *Cecità psichica. Afasie ed Aprassie.* Policlinico, vol. XVIII, 1911.
28. Henschen. *Klinisch. und Anatom. Beiträge zur Patholog. d. Gehirn.* Upsala, 1890-1903.
29. Hoffmann. Deutsch. Archiv. f. Klin. Med,. XXXV, 1884.
30. Monakow *Gehirnpathologie,* 2. Aufl., 1905.
31. Flechsig *Die Localisation der geistigen Vorgänge.* Leipzig, 1896.
32. Campbell. *Histological studies on the local. of cerebral function.* Cambridge, 1905.
33. Brodmann. *Beiträge zur histolog. Loc. des Grosshirnrinde ecc.* Journ. f. Psych. u. Neur., 1906.
34. Muskens. Neurol. Centralbl., 1912, S. 946, n. 15.
35 F. Giannuli. *Sintomatologia del Lobo Parietale ecc.* Riv. Sperim. di Freniatria, vol. XL, 7, III, 1914.
36. Mills. *The loc. of brain tumores ecc.* Philad. med. Journ., 1901.
37. Oppenheim. *Diagn. der Gehirn.* Mitteilung a. d. Grens. der Mediz. und Chir., 1900.
38. Mingazzini. *Tumori del lobo parietale.* Riv. sperim. di Freniatria, 1898.
39. Henschen. Klin. u. Anat. Beiträg. z. Pathol. u. Chirurg., 1890.
40. Grisson u. Sänger. *Gehirncyste,* Neurol. Zentralbl., 1898.
41. Dejerine et Long. *Loc. de la lésion dans l'hémianésthes. dite capsulaire.* Soc. Bibl., 1878.
42. Bianchi. Loc. cit.
43. Villaret e Maystre. *L'astéréognosie réliquat des blessures, ecc.* Presse médicale, n. 11, 1916.
44. J. Gerstmann. *Fingeragnosie.* Wien. Klin. Wochenschr., 1924, n. 40. — *Fingeragnosies und isolierte Agraphie, ein neues syndrom.* Z. Neurol. Centr., 1927, Bd. 108.
45. Liepmann. *Das Kronheitzbild der Apraxia.* Monatschr. f. Psych., Bd. VIII, 1900.
46. De Boyer e Pitres. *Etudes topografiques sur les lésions corticales des Hémisphères cérébraux,* 1879.
47. Bolton. *A contribution to the localisation of cerebral function ecc.* The Goulstonian Lectures, 1910.
48. Flechsig. *Die Local. der geistigen Vorgänge.* Leipzig, 1896.
49. Bianchi. Loc. citato, n. 1.
50. Dejerine e Miralliè. *De l'aphasie sensorielle,* 1896.
51. Hollander. *Apraxie.* Pand. Haeghen, 1907.
52. Bonhöffer. *Kasuist. Beitrag zur Aphasielehre.* Arch. f. Psych. u. Nervenh., 1903, Bd. XXXVII.
53. Monakow. *Gehirnpathol.* Nothnagels spez. Pathol. Wien., 1905, Hölder.
54. Mingazzini. Folia neurobiologica, B. IV, 1910. Hekma, Groningen.
55. Quensel. *Ueber Erscheinung und Grundlagen der Worttaubheit.* D. L. F., Nervenkr., Bd. XXXV.
56. Broadbent. *Case of Amnesie with p. v. examen.* Lancet, 1878.
57. Bischoff. *Beiträge zur Lehre von der sensor. Aphasie.* Archiv. f. Psychol., Bd. XXXII, S. 730.
58. Pick. *Ueber transkort. sensor. Aphasie.* Neurol. Zentralbl., 1890.
59. Zacker. Arch. f. Phych., Bd. XX
60. Touche. *Contrib. à l'étude clin. de l'Aphas. sens.* Arch. génér. de Méd., 1899.
61. Persching. *A case of Wernicke's conduction Aphasie.* Journ. of nervous diseases, 1900, n. 27.
62. Heubner. *Ueber Aphasie.* Schmidts Jahrb., 1885.
63. F. Giannuli. *Afasia trans-corticale.* Riv. Sper. Fren., vol. XVLII, f. IV, 1918.
64. Monakow. *Ueber den gegenwärtigen Stand.* Ergebnisse Physiolog., VI Jahrg.
65. Berg. *Beitrag zur Kenntnis.* Monatschr. f. Phych., Bd. XIII, S. 314.
66. Stransky. *Zur Lehre der Aph. asymbol. Ersch. bei Atrophia des Gehirns.* Monatschr. f. Phych., Bd. XIII.
67. Liepmann. *Ein Fall von Echolalie.* Neurol. Zentralbl., 1900, S. 3899, XX.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XL Roma, 1° Giugno 1933 - XI Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Un caso mortale di asma bronchiale, con autopsia.

Dott. E. Antoniazzi.

Si ritiene comunemente che l'attacco di asma bronchiale non sia mortale e in realtà questa opinione è più che giustificata quando si pensi alla grande difficoltà con cui si è potuto ricostruire il quadro anatomico di questa malattia dato il numero estremamente esiguo dei casi di morte di fronte al numero stragrande di individui che di essa ammalano. Anche negli attacchi più gravi, anche quando la cianosi progrediente giunge al parossismo allarmante dell'asfissia, assistiamo abitualmente al risolversi della crisi: il respiro gradualmente si fa più libero; l'ammalato riprende completa la coscienza che può nel parossismo obnubilarsi, il colorito si fa purpureo e attraverso all'emissione più o meno abbondante del catarro che ingombra l'albero bronchiale, il paziente si riprende e l'accesso si estingue. Ma se questa è la forma abituale con cui evolve l'attacco asmatico, esistono tuttavia nella letteratura casi in cui la morte chiuse il quadro: il loro numero per fortuna è tutt'altro che allarmante poichè, ove si eliminino quelli in cui la causa ultima del decesso può essere riferita ad una delle tante affezioni che possono complicare il quadro morboso, si può dire che in tutta la letteratura mondiale ne esistono appena una ventina.

Il caso che ci accingiamo a descrivere è uno di questi rari esempi, esso è il primo che io mi sappia della letteratura italiana, e la sua importanza non risiede tanto nelle particolarità del reperto istologico che possono trovarsi rispecchiate in altri dei casi già illustrati, quanto invece nelle delucidazioni

che esso può darci nella interpretazione patogenetica della dispnea di alcune forme, per così dire, asfissianti di asma bronchiale, e perchè ci offre il modo di trarre delle considerazioni sulla opportunità o meno di usare in certi casi quei farmaci, che come l'adrenalina e derivati costituiscono i rimedi principi e quasi sempre sicuri di questa forma morbosa.

G. Ines, a. 38, da Bagnolo (Mantova), levatrice, coniugata. Entra nella Clinica Medica di Padova il 12-1-1931.

Anamnesi famigliare. Una sorella fu ricoverata in un sanatorio in seguito a pleurite di lunga durata; nessun altro dato anamnestico a carico dei famigliari e parenti particolarmente per ciò che riguarda manifestazioni allergiche.

Anamnesi fisiologica. Nascita, allattamento, sviluppo somatico e psichico regolari. Le mestruazioni iniziarono a 13 anni mantenendosi in seguito regolari per tutti i caratteri. Sposatasi a 21 a., ebbe 5 gravidanze di cui le due prime abortive: le tre figlie nate dalle ultime gravidanze sono sane. La paziente fa la levatrice, mestiere che la costringe spesso ad esporsi alle intemperie e ai raffreddamenti; abita casa sana in ambiente in cui non esiste alcuna delle fonti più comuni di sensibilizzazione. Abitudini di vita regolari.

Anamnesi patologica. Da bimba sofferse di rosolia; poi fino a 18 a. non ebbe la minima affezione nè mai fino a quell'epoca notò orticaria, eczemi, riniti vasomotorie, emicranie ecc.; è da quell'epoca però che la paziente cominciò ad essere colta tutti gli anni, nella stagione invernale quando si esponeva a raffreddamenti, ma sopratutto in primavera, da frequenti raffreddori che duravano in media un paio di settimane. Questi raffreddori, però mentre talora avevano il carattere delle corizze comuni, il più delle volte insorgevano accessionalmente, si accompagnavano a numerosi sternuti, ad abbondante scolo acquoso, e dileguavano in poche ore, assumendo cioè i caratteri della rinite vasomotoria. Fu durante l'inverno precedente all'ingresso in Clinica che la paziente notò per la prima volta i sintomi tipici dell'asma che in breve volger di tempo si fecero assai molesti e preoccupanti. Gli accessi dispnoici dapprima lievi, di breve durata e quasi sempre mattutini si fecero in seguito più frequenti, più prolungati e più intensi; fin dall'inizio essi si accompagnavano a sibili fischianti e a tosse assai stizzosa e molesta, e alla fine di ogni attacco emetteva abbondante catarro con il che il respiro si ristabiliva e l'ammalata poteva per un po' riposare. In agosto e settembre le condizioni peggiorarono assai tanto da costringere la paziente a tenere il letto anche per più giorni di seguito: gli accessi erano subentranti, persistevano anche la notte conducendo l'ammalata in uno stato di cianosi spiccata e di grave abbattimento. Malgrado fosse stata edotta dal suo medico, non scoprì mai cause di sorta capaci d'influire sicuramente sul suo stato morboso: solo il trovarsi in ambienti polverosi provocava talora in lei la tosse e dietro questa la dispnea; tentò anche il cambiamento di residenza ma senza alcun risultato.

Fece uso di quasi tutti i rimedi usuali (adrenalina, efetonina, asmolisina, asmocrinolo ecc.) ma la loro azione già dopo le prime settimane cominciò a diventare sempre meno efficace tanto che da settembre in poi arrivava ad iniettarsi 8-10 fiale di adrenalina senza tuttavia ottenere un notevole sollievo

Le cutireazioni alla Walker, eseguite già in quell'epoca, diedero tutte esito negativo.

Le sue condizioni nei mesi consecutivi andarono ancor più aggravandosi, gli accessi concedendole solo brevi periodi di tregua e per questo il 12-1-31 entra in Clinica.

Esame obbiettivo. Condizioni generali discrete. Decubito ortopnoico obbligato perchè in preda ad un accesso asmatico di estrema intensità: l'ammalata cogli arti superiori prende punto di appoggio ai lati del letto e mette in funzione i muscoli ausiliari del respiro per aiutare sopratutto l'espirazione che è assai prolungata e rumorosa. Nel viso, accanto alla cianosi, si vede impressa l'ansia di chi cerca avidamente l'aria ed è psichicamente depressa. La cute del resto del corpo è pallido-terrea, asciutta, discretamente elastica. Adipe sottocutaneo normalmente sviluppato. Sistema linfoglandolare indifferente. Muscolatura bene sviluppata e tonica. Scheletro regolare.

Il polso tende a scomparire e a diventare più raro durante l'espirazione; per il resto ha caratteri normali, di frequenza 90 al m'. Riflesso oculocardiaco: — 10. Pressione $\frac{\text{Mx } 120}{\text{Mn } 8}$

Apiressia.

Capo: Nulla di notevole, fatta eccezione di una stenosi nasale bilaterale per l'esistenza di due polipi mucosi situati in corrispondenza dei turbinanti medi.

Collo: Manifesti rientramenti inspiratori al giugulo e alle fosse sovraclavicolari. Tiroide non palpabile.

Torace: In posizione permanente di massima inspirazione, scarsamente mobile nei movimenti respiratori che mettono in evidenza lievi rientramenti durante l'inspirio. F. V. T. trasmesso come di norma in alto, scarsamente percepibile in basso. Non punti dolorosi. Alla percussione si rilevano gli apici nei limiti fisiologici, le basi quasi del tutto immobili ed iperfonetiche giungono alla XII costola posteriormente, al VI spazio anteriormente.

All'ascoltazione si ha il tipico reperto del respiro asmatico con espirazione prolungata, e in tutte e due gli atti respiratori numerosissimi sibili e ronchi su tutto l'ambito con rantolì a grosse e medie bolle. Nulla all'ascoltazione della voce sonora ed afona.

Cuore: l'itto puntale non è visibile nè palpabile, ma si delimita in V spazio sull'emiclaveare. Non fremiti. La percussione, eseguita col metodo Orsi-Grocco, malgrado il notevole enfisema, permette di rilevare dei diametri di dimensioni normali; l'aia di ottusità assoluta è del tutto coperta dai margini polmonari. All'ascoltazione si avvertono i toni lontani ma puri su tutti i focolai.

Addome: Normalmente espanso, trattabile e indolente ovunque senza segni di collezione liquida. Il fegato arriva in alto al VI spazio, il suo margine anteriore non si palpa.

La milza è nei limiti fisiologici I reni non si palpano.

Nulla a carico degli arti, della colonna vertebrale e del sistema nervoso.

Esami di laboratorio. — Sangue: emoglobina 90; gl. rossi 4.800.000; valore gl. 0,94; gl. bianchi 7.500. Leucociti neutrofili 68 %, eosinofili 5 %, basofili 1 %, linfociti 25 %, monociti 1 %.

Orine: nulla di notevole.

Escreato: viene emesso quotidianamente nella quantità di 70-80 cc. denso, mucoso, con coaguli più consistenti bianco perlacei. L'esame microscopico mostra un gran numero di polinucleati eosinofili fra i quali alcuni con nucleo unico; in mezzo ad essi esistono piccoli cumuli di cristalli di Charcot-Leyden.

Secreto nasale: come nello sputo, anche qui numerosi polinucleati eosinofili.

Esame oto-rino-laringoiatrico: mucosa nasale tumida e pallida; a livello dei turbinati medi, posteriormente, esistono due polipi mucosi delle dimensioni di un grosso cece a larga base d'impianto, mollicci, poco vascolarizzati. Tonsille e faringe normali. Laringe con mucosa diffusamente tumida e arrossata.

Radiografia toracica: campi polmonari di normale luminosità con tralci a provenienza ilare aumentati. Emidiaframmi modicamente abbassati, meno mobili che di norma, spianati. Ili ingranditi.

Cutireazioni alla Walker: ripetutamente negative con tutti i quasi 400 antigeni di cui la Clinica dispone.

Decorso: nei primi due mesi di degenza l'a. ha attacchi dispnoici di eccezionale violenza ma intercalati da brevi periodi di calma completa. In questo primo periodo l'adrenalina riesce a mitigare alquanto l'intensità e la durata degli accessi che, come in seguito, cessano con l'emissione di abbondante quantità di muco vitreo, denso. In seguito gli attacchi si fanno più ravvicinati, insorgono frequentemente anche di notte, durano più a lungo e finiscono per strascicarci anche fra un accesso e l'altro con un residuo di dispnea che impedisce alla paziente di ristorarsi in un completo riposo. È in questa seconda fase che il carattere umido dell'asma si rende particolarmente evidente, talchè verso gli ultimi mesi la fine di ogni attacco è segnata dall'emissione, in più riprese, di circa mezza sputacchiera di escreato mucoso quasi puro, viscido, in cui si trovano coaguli bianco-perlacei di muco più denso. Queste manifestazioni dominano sopratutto negli ultimi tempi durante i quali potemmo notare che oltre l'espirazione, anche l'inspirazione si era fatta difficile, mentre l'adrenalina andava sempre più perdendo della sua efficacia. Lo stato dispnoico così si fa subcontinuo innestandosi in esso accessi di estrema gravità e tali da far sembrare la paziente vittima da un momento all'altro dell'asfissia: l'adrenalina non ha più alcuna efficacia e iniettata anche in dosi eccezionali (15 cc. al dì) da sola o mista ad altri medicamenti, come si dirà, non riesce minimamente a mitigare i sintomi. Mai fu notata febbre durante i nove mesi di degenza in Clinica, eccetto che in coincidenza di iniezioni di preparati piretogeni di zolfo e di un vaccino preparato dallo sputo: malgrado la febbre però i sintomi respiratori rimasero immodificati.

Furono praticate tutte le terapie e oltre l'adrenalina per iniezioni e per inalazioni, l'asmoganglina, l'efedralina, l'efetonina, il cloruro di Ca endovena, e oltre le solite pillole e polveri con stramonio, cannabis indica ecc. furono ad intervalli tentate l'autoemoterapia, estratti splenici di varie case produttrici, preparati piretogeni di zolfo, estratti ipofisari e infine anche il vaccino preparato dallo sputo: questo però non potè essere iniettato più di due volte per la notevole reazione febbrile e per l'aggravarsi allarmante delle condizioni respiratorie avveratosi già dopo la prima iniezione.

Più che dai preparati prima elencati, notevoli vantaggi la paziente traeva negli ultimi tempi dall'uso di espettoranti e fluidificanti del catarro che agivano evidentemente agevolando lo sgombero dell'albero bronchiale impervio per il muco continuamente accumulantesi.

Negli ultimi giorni di vita lo stato asmatico si mitiga un po', ma l'ammalata diviene apatica, estranea a tutto ciò che la circonda, come sotto l'azione di una grave intossicazione. Si arriva così fino all'ultimo accesso durante il quale gli atti del respiro sono estremamente lenti e prolungati; nell'espirazione la malata si curva in avanti quasi a spremere il torace, leggendosi in tutti gli atti l'intenzione di espellere qualcosa che ingombra l'albero bronchiale; ma la cianosi aumenta sempre più, la malata diviene pallidissima, perde i sensi e dopo alcune ore si accascia e muore.

Autopsia. — Diaframma al margine superiore della V costa a destra, al V spazio a sinistra. I margini polmonari anteriori sono pallidi e si accavallano sulla linea mediana: l'aia cardiaca è così assai ridotta. I polmoni, liberi affatto da aderenze, sono assai voluminosi, roseo grigi per enfisema evidente specialmente agli apici e ai margini anteriori. La consistenza è assai diminuita nelle porzioni anteriori, aumentata verso il margine posteriore ove esiste evidente congestione con edema. Sull'area di sezione il parenchima è ovunque congesto con zone normalmente aereate miste ad altre di edema. I lumi dei bronchi, da quelli di II ordine fino alle ultime ramificazioni, sono quasi in totalità occupati da lunghi tappi di muco gelatinoso, denso, biancastro, asportabili in forma di vermicciattoli lunghi talora 6-7 cm. Aprendo per lungo pazientemente gran parte della tubolatura bronchiale si vede che circa gli 8/10 dell'albero respiratorio sono occupati da tali formazioni: la mucosa bronchiale è ovunque pallida, liscia, di spessore apparentemente non aumentato. Grossi bronchi e trachea spalmati in superficie da muco densissimo, tenace, con mucosa tumida e lievemente congesta.

Linfoghiandole ilari antracotiche e ingrossate bilateralmente, senza tracce di tubercolosi. Nel mediastino anteriore immersi nell'adipe esistono abbondanti residui di timo.

Cuore. Di media grandezza con punta formata dal ventricolo sinistro e con ventricolo destro flaccido. Epicardio sottile e terso. Aorta di medio calibro con valvole a tenuta perfetta. Miocardio congesto, assottigliato nel ventricolo sinistro per dilatazione modica della sua cavità; modicamente dilatato è pure il ventricolo destro. Apparati valvolari sani nelle due metà. Ecchimosi recenti sottoendocardiche.

Milza. Di medio volume con capsula grinzosa e parenchima color feccia di vino, ricco di sangue. Non si distinguono nè i follicoli nè le trabecole dello stroma.

Fegato. Di dimensioni ridotte, flaccido, pastoso, con margine anteriore sottile. Sulla area di sezione il parenchima appare bruno con disegno lobulare evidente come di norma. Colecisti piena di bile, con pareti integre.

Reni. Di forma e dimensioni normali, paonazzi, bene scapsulabili, con venule stellate assai iniettate. Il parenchima dà il reperto della congestione acuta. Calici e pelvi con mucosa sani.

Capsule surrenali. Di volume normale: quella di destra ha la corteccia un po' assottigliata. Bene evidente la midollare grigia.

Stomaco, duodeno, vescica urinaria: normali. Utero ingrossato per fibromiomatosi diffusa. Ovaie e tube integre. Pancreas di medio volume, discretamente lobulato, con parenchima di aspetto normale.

Calotta cranica pesante, brachimorfa, con diploe congesta. Dura madre normalmente tesa, di spessore normale con seno longitudinale superiore pieno di sangue in parte rappreso.

Cervello. Circonvoluzioni ben sviluppate con meningi molli iniettate, sottili, facilmente svolgibili. Tela corioidea e plessi normali. Poligono del Willis integro. Sostanza

nervosa di consistenza normale, congesta, senza segni di alterazioni apprezzabili. Gangli della base, peduncoli, ponte, bulbo e cervelletto integri (1).

Esami istologici.

Numerosi rami bronchiali dei vari lobi, seguiti dall'ilo fino alle più sottili ramificazioni e oltre, circondati da un manicotto di parenchima, vengono asportati e fissati in alcool, formalina, Zenker. Da ognuno dei pezzi così grossolani e induriti, si prelevano poi 8-10 frammenti in modo da avere di uno stesso bronco varii campioni di vario calibro. Colorazioni: ematossilina-eosina, Cajal tricromica, Mucicarminio, Weigert per la fibrina, Bielschowsky per il tessuto reticolare, Unna-Pappenheim, Unna-Tanzer-Livini per le fibre elastiche, Sudan III, May-Grünwald-Giemsa secondo Pappenheim. Inclusione in paraffina. Sezioni longitudinali e trasversali.

Mucosa nasale, Come materiale di esame servono i polipi e i frammenti di mucosa asportati in vita dallo specialista: i primi hanno la struttura di un connettivo lasso di aspetto quasi mixomatoso per l'enorme imbibizione edematosa; a tutta altezza essi sono fittamente disseminati di polinucleati eosinofili che senza assumere aggruppamenti o rapporti particolari, sono sparsi dall'epitelio di rivestimento fino agli strati più profondi: Non raramente in mezzo ad essi se ne scorgono alcuni col nucleo unico e allora in genere esso è piccolo, picnotico, senza disegno cromatinico, un po' eccentrico. Raramente in mezzo ad essi si trovano cellule di tipo linfocitario, e fra queste ve n'ha alcune che per i caratteri morfologici e colorativi sono identificabili come plasmacellule.

Il numero degli eosinofili è veramente imponente tanto che in alcuni campi essi sono fittamente addossati gli uni agli altri senza interposizione di altre cellule. Gli elementi fissi del connettivo e le cellule avventiziali non mostrano il benchè minimo segno di attività proliferativa o di metaplasia mieloide e d'altra parte non si scorgono neppur lontanamente forme di transizione fra queste cellule e gli eosinofili descritti: infatti tanto lontano quanto a ridosso dei vasi essi hanno tutti i caratteri di una perfetta maturità; non si scorgono in altre parole segni tali da far pensare davvero ad una genesi locale, istiogena, degli eosinofili in questione. I vasi sanguigni sono poco numerosi di calibro normale e semivuoti di sangue. L'epitelio di rivestimento è in gran parte ben conservato con numerose cellule caliciformi in stato di attività mucigena.

All'infuori dei polipi, piccoli frammenti di mucosa presi in esame, non mostrano modificazioni caratteristiche e sopratutto non esiste quivi traccia di infiltrazione eosinofila: fatto notevole questo, perchè meglio di quanto possa osservarsi nell'albero bronchiale ci può rendere ragione del perchè negli strisci di escreato o di secreto nasale di asmatici, tanto spesso si vedano gli eosinofili riuniti in aggruppamenti o ammassi: ciò verosimilmente non è legato all'artefatto dello strisciamento, ma corrisponde al modo altrettanto zonale della loro produzione in grembo alle mucose colpite le quali si comporterebbero per questo in maniera analoga al rivestimento cutaneo quand'è affetto da orticaia. Interpretazione questa emessa già in linea di ipotesi dal Dalla Palma della Clinica di Padova e che trova in questo reperto un'attendibile conferma anatomica.

Albero bronchiale. Considerando per prime le sezioni maggiori, si vede che l'epitelio di rivestimento è quasi in totalità sfaldato e raccolto in notevoli ammassi nell'interno del lume ove è strettamente amalgamato con poco muco: sulla grossa membrana basale poggiano unicamente piccole cellule residue dello strato profondo. La mucosa è notevolmente tumida sia per la notevole ectasia dei capillari sanguigni pieni di globuli rossi sia per un'altrettanto imponente infiltrazione di elementi cellulari: per circa gli 8/10 essi sono costituiti da eosinofili polinucleati fra i quali, ma assai più di rado che nella mucosa nasale, se ne scorgono di quelli a nucleo unico; per il resto si tratta di cellule di tipo linfocitario, di rare plasmacellule, di cellule fisse del connettivo e di rarissime mastzellen. Tutti questi elementi popolano fittamente la mucosa bronchiale in tutta la circonferenza, ma non raramente gli eosinofili si dispongono ad ammassi che solo di rado hanno evidenti rapporti con i vasi formando attorno a questi veri manicotti di infiltrazione. Una disposizione a cumuli hanno invece più volentieri i linfociti che costituiscono allora veri e propri follicoli.

---

(1) Questi dati sono tratti dal protocollo di autopsia del prof. G. Cagnetto direttore dell'istituto di anatomia patologica della R. Università di Padova, che qui vivamente ringrazio. Gli esami istologici che in seguito vengono riferiti, furono da me eseguiti nel reparto di istologia della Clinica.

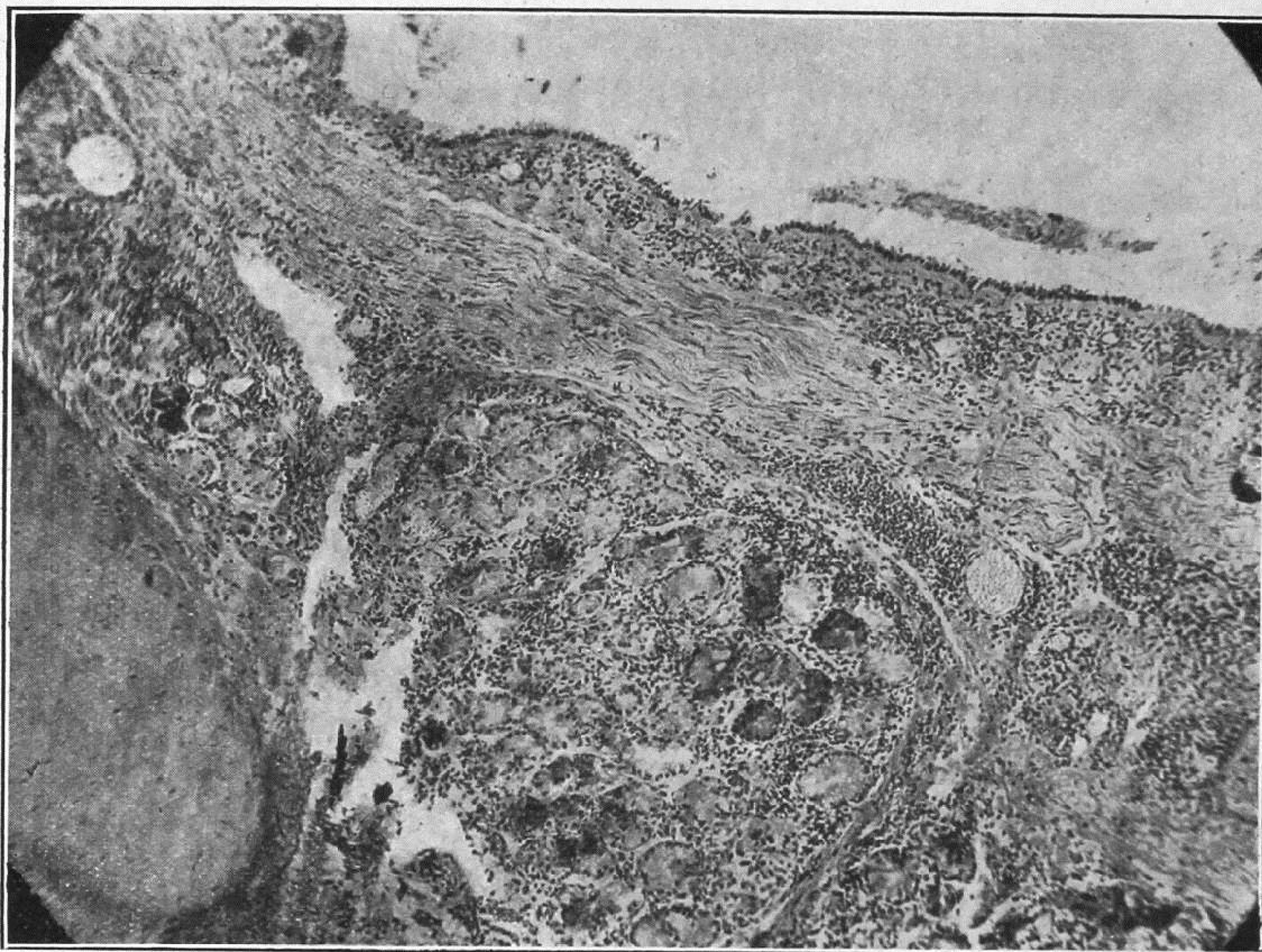


Fig. 1. — Tratto di parete di un bronco di secondo ordine. Mucosa e tessuto peribronchiale con enorme congestione e infiltrazione eosinofila. Tunica muscolare normale. Ghiandola mucosa peribronchiale assai voluminosa in stato di iperfunzione (intensa reazione della mucina). — Colorazione: Cajal tricromica: obb. 3; oc. 3; Micr. Koristka.

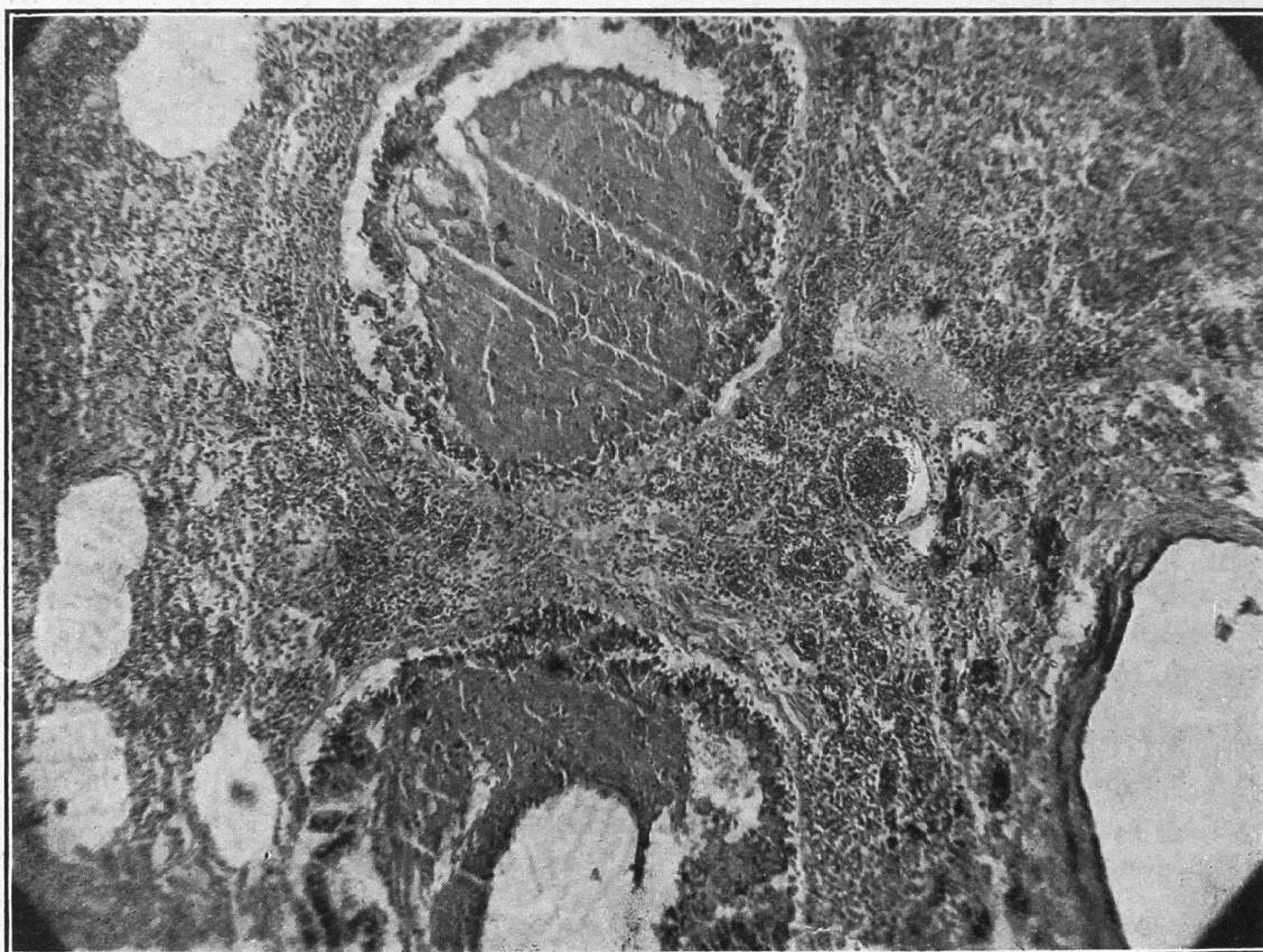


Fig. 2. — Bronchioli con lume occluso da tappi di muco; enorme congestione; infiltrazione eosinofila diffusa; edema polmonare. — Colorazione: mucicarminio; Micr. Koristka; obb. 3; oc. 3.

La tunica muscolare non mostra evidenti variazioni della norma, il suo spessore non è aumentato, le singole fibre hanno aspetto normale e solo qua e là nei punti in cui la tunica stessa sembra assottigliarsi e talora interrompersi, contiene qualche eosinofilo.

Al di fuori della muscolare il bronco è sorretto da uno spesso strato di connettivo in cui più che altrove è evidente l'infiltrazione eosinofila: si tratta di estesi campi disseminati di queste cellule che nelle caratteristiche colorative e morfologiche in nulla differiscono da quelli del sangue. Accanto ad essi i soliti linfociti, qualche plasmacellula e rare mastzellen; è qui da notare se mai una ricca rappresentanza di cellule di tipo istiocitario evidentemente aumentate di numero rispetto alla norma. In tutti i modi analogamente a quanto si disse a proposito della mucosa nasale nessun segno è visibile qui che parli per una genesi istiogena delle cellule eosinofile: non elementi immaturi, non forme di transizione, non rapporti particolari con particolari focolai generativi.

In questo strato troviamo altresì le ghiandole mucose annesse al bronco le quali oltre ad essere assai voluminose, forse più che di norma, si mostrano in stato di grande



Fig. 3. — Sezione di bronchiolo con lume stenosato per il notevole turgore della mucosa e per l'allungamento dell'epitelio muciparo. Infiltrazione eosinofila all'intorno. — Colorazione: Cajal tricromica; Micr. Koristka; obb. 6; oc. 3.

attività mucigena: le cellule dei singoli acini assumono nettamente e intensamente i colori elettivi del muco, sono piene di gocciole di secrezione, sono rigonfie, e per questo sporgono assai entro il lume dell'acino che il più delle volte è occupato dal loro secreto. Alla pari del connettivo circostante, il tessuto interacinoso è infiltrato anch'esso da cellule rotonde e da eosinofili in quantità.

In un'unica descrizione possiamo riassumere i rilievi fatti a carico dei bronchi di secondo e terzo ordine: e anzitutto il dato più emergente è che la maggior parte di essi, forse gli 8/10, hanno il lume completamente occluso da tappo di muco; a forte ingrandimento questo muco mostra una striatura con disposizione a vortici, distinguibile per l'esistenza di strie quasi concentriche che più intensamente assumono i colori elettivi; allogati in esso disordinatamente stanno polinucleati neutrofili ed eosinofili, cellule cilindriche mucose sfaldate e non raramente piccoli cumuli di cristallo di Charcot-Leyden; non sono visibili anche in sezioni longitudinali spirali di Curschmann nè tracce di fibrina, come preparati allestiti col metodo di Weigert hanno potuto sicuramente documentare. Come nelle sezioni maggiori ma in grado più lieve l'epitelio di rivestimento è anche qui in gran parte sfaldato o rappresentato da cellule assai allungate, idropiche, molte delle

quali trasformate in elementi caliciformi pieni di muco. In queste sezioni dell'albero bronchiale la mucosa non sembra tumida per edema ma bensì per una notevole ectasia e congestione capillare e al solito per un'imponente infiltrazione di eosinofili. Come nei grossi bronchi la muscolare non è ipertrofica e come in quelli, e come del resto normalmente, qua e là assottigliata e interrotta e in solo tali punti infiltrata da eosinofili. Tutto all'intorno abbondante sviluppo di connettivo e anche qui eosinofilia imponente.

Nulla di diverso si nota a carico dei bronchioli ove si eccettui il fatto che in molti di essi, come mostra la figura 3, la mucosa si mostra turgida o prominente, tale da formare delle ripiegature sporgenti nel lume il cui calibro per questo risulta assai ridotto; ad aggravare le conseguenze di questo fatto sta poi l'allungamento dell'epitelio che in queste sezioni raddoppia in altezza quello dei bronchi maggiori.

Il parenchima polmonare in molte zone è inaereato per l'edema degli alveoli in cui nuotano cellule epiteliali sfaldate e non raramente eosinofili: rappresentanza abbondante di queste cellule troviamo del resto anche nei setti alveolari frammezzo ai capillari sanguigni ectasici e pieni di sangue. Tanto nelle zone edematose come in quelle aereate, gli alveoli sono ingranditi e, specie all'apice, non raramente con pareti discendenti a costituire vescicole di maggiore capacità.

Il tessuto elastico sia nel parenchima che nei bronchi è bene sviluppato e in apparenza normale; il tessuto reticolare non mostra alterazioni apprezzabili eccetto che nelle zone più colpite dall'enfisema ove le fibre argentofile formano maglie poco evidenti, ristrette, e poco numerose dato l'assottigliamento dei setti.

Ghiandole surrenali. Le due sostanze sono normalmente sviluppate e bene distinguibili nei vari costituenti: le cellule delle trabecole hanno il protoplasma notevolmente spongioso per l'esistenza di vacuoli che le riempiono totalmente; ad essi corrispondono grosse gocce sudanofile, rifrangenti, tanto numerose da nascondere quasi il nucleo. Tale ricchezza di sostanze grasse o lipoidi è evidente in tutti gli elementi della corteccia e della midolla benchè meno in quest'ultima. I nuclei cellulari sono bene conservati e non esistono segni di congestione o infiltrazione nel tessuto di sostegno.

Tralascio dal riferire i dati degli esami praticati sugli altri organi poichè nulla di patologico è emerso dall'indagine più accurata.

Riassumendo quindi nel caso nostro si è trattato di una donna di 38 anni che senza precedenti famigliari o personali tali da farci supporre un terreno predisposto, ha presentato un anno prima di morire manifestazioni a tipo di corizza e di tracheite spastiche. A distanza di qualche mese da queste manifestazioni premonitrici si instaura un grave stato di asma bronchiale: esso è subcontinuo con accessi di estrema gravità, si accompagna sempre ad abbondante secrezione di muco, diviene poco dopo l'inizio insensibile alle usuali terapie e termina con un attacco di estrema imponenza in cui l'asfissia può considerarsi la causa unica e definitiva di morte.

L'autopsia e il reperto istologico danno ragione del triste epilogo, dimostrando l'albero bronchiale quasi in totalità e fino alle ultime modificazioni, occluso da lunghi tappi di muco vitreo e vischioso, tali naturalmente da impedire in via assoluta e l'ingresso e l'uscita dell'aria.

Non crediamo necessario di spendere parole per dimostrare che nel caso nostro si è trattato di un caso puro di asma bronchiale: lo dimostrano la sintomatologia precursoria con le ripetute corizze e gli accessi di tosse in gran parte interpretabili come rinite e tracheite spastiche, l'accessionalità dei primi attacchi, i caratteri dell'escreato, l'eosinofilia ematica, del secreto nasale e dello sputo in cui constatammo anche i cristalli di Charcot-Leyden, l'assenza assoluta di altre lesioni a carico dei polmoni, di deficit a carico del cuore o dei reni. Anche senza la conferma delle cutireazioni questi dati sono tassativi e sufficienti a formulare clinicamente la diagnosi quale da noi fu ammessa.

Il tipo del decorso e i caratteri dell'escreato, così abbondante, con coa-

guli quasi a stampo dei bronchi, potrebbero se mai richiamarci alla mente le osservazioni di Lucas-Championnière e di Huchard (1) in cui a causa appunto dell'emissione di coaguli mucosi a stampo a seguito di accessi violenti di dispnea con cianosi, questi AA. coniarono il nome di bronchite mucomembranosa; ma a parte l'incertezza nella patogenesi di queste forme che non inverosimilmente potrebbero rientrare nel quadro multiforme dell'asma bronchiale, non vediamo necessario nel caso nostro di uscire dalla diagnosi formulata che in suo favore ha quasi tutti i dati clinici e di laboratorio.

E neppure possiamo parlare di bronchite asmatica intendendo per tale quella forma di asma che segue o si accompagna a flogosi acute o croniche dell'albero bronchiale: contro tale ipotesi parlano la storia e il decorso della malattia, tutti i reperti di laboratorio e lo stesso reperto istologico del polmone; e difatti mai febbre, mai espettorato purulento, e all'esame istologico niente quasi infiltrazione neutrofila, non essudazione fibrinosa, ma solo qualche lievissimo e saltuario accenno di flogosi, evidentemente secondaria al ristagno prolungato del secreto mucoso; questi segni istologici però devono presumibilmente esser sempre presenti essendo inevitabile che con le alterazioni dell'irrorazione, del contenuto e quindi del trofismo bronchiale, a lungo andare una lieve flogosi non si impianti.

Si ammette allora che la flora batterica responsabile della complicazione, trovando un terreno adatto, possa a sua volta divenire agente asmogeno e chiudere così il circolo vizioso per cui lo stato asmatico mantiene la flogosi e questa lo stato asmatico: se questo fosse successo nel caso nostro potremmo renderci ragione della reazione a focolaio avuta dopo l'iniezione di vaccino, ma non per questo potremmo modificare il concetto diagnostico espresso, incerta com'è ancora d'altra parte la reale esistenza di agenti asmogeni di origine batterica endogena.

Ma non è su questo punto che noi vogliamo richiamare l'attenzione ma bensì sulle particolarità del decorso e sugli importanti reperti rilevati dallo studio istologico dei polmoni. Le teorie che sono state formulate per spiegare gli attacchi parossistici della dispnea, sono concordi nel ritenere che l'ostacolo al passaggio dell'aria sia dovuto alla stenosi dei bronchioli; ma se questa stenosi sia dovuta principalmente o esclusivamente allo spasmo della muscolatura liscia o alla tumefazione (orticaria dei bronchi di Huchard) e alla secrezione della mucosa, o ad una vera otturazione del lume per la presenza di muco secreto in abbondanza eccessiva, ovvero alla combinazione di due o più di queste condizioni non è ancora una questione risolta. Se infatti non vi può esser dubbio che durante l'accesso dispnoico si abbia una contrattura di muscoli inspiratori estrinseci, altrettanto non si può dire per i muscoli bronchiali la cui contrazione spastica non è dimostrabile con tanta evidenza come rigore di scienza esigerebbe per poterlo affermare in maniera sicura. Ma ammesso che ciò sia, come ricerche sullo shock anafilattico della cavia avrebbero sperimentalmente riprodotto, resta sempre da stabilire a quale altezza dell'albero bronchiale lo spasmo si produce: non certo nei rami più grossi o nei medi ove esiste cartilagine, ma più ragionevolmente nelle ultime ramificazioni e specialmente nei bronchioli ove la trama muscolare forma

(1) Nel malato di Huchard gli attacchi di bronchite mucomembranosa molto frequenti fra i 10-20 anni scomparvero fra i 20-45 per ricomparire a questa età con nuova violenza. L'A. cita casi simili di Schnitzler e Oppoltzer e un caso di Kisch.

una specie di sfintere ai bronchioli stessi, ovvero ancor più in giù al punto di ingresso dei dotti alveolari negli atri ove Miller avrebbe descritto delle fibre muscolari atteggiate ad anello. Sta di fatto che in qualche caso sembra realmente che sia stata constatata una certa ipertrofia della muscolatura quale espressione anatomica dell'iperattività funzionale verificatasi in vita, mentre in molti altri essa non fu affatto dimostrabile: il caso nostro quindi apparterrebbe a quest'ultima categoria e in esso probabilmente la patogenesi della dispnea dev'esser ricercata principalmente o esclusivamente nei due altri fattori da noi già menzionati: la tumefazione della mucosa bronchiale e l'eccessiva, accessionale, produzione di muco. E in realtà quando si pensi alla fenomenologia complessiva presentata dalla nostra paziente durante gli attacchi, tutto potrebbe esser spiegato ammettendo questo substrato anatomico: la nostra asmatica difatti non era colta improvvisamente dall'accesso dispnoico come avrebbe dovuto essere se il broncospasmo e solo questo ne fosse stata la causa, la dispnea non era soltanto espiratoria come nella gran maggioranza dei casi si ha, ma anche l'inspirio era estremamente difficoltato quasi ad esprimere la stabilità della stenosi bronchiale indipendente cioè dal tono variabile della sua muscolatura; ma ciò che più di tutto deve confermarci in questa opinione è la scarsissima o nulla efficacia ricavata dall'uso dell'adrenalina che iniettata anche in dosi eccezionali alcun sollievo portò alla dinamica del respiro. Senza menzionare naturalmente che in quest'ordine di idee deve portarci il tipo particolare e l'abbondanza dell'escreato, espressione sicura dello stato della mucosa e delle ghiandole bronchiali: tumefazione della mucosa quindi e ipersecrezione mucosa furono verosimilmente le cause principali del tipo particolarmente asfissiante della dispnea, e a questa condizione di cose, è chiaro, devesi ricondurre la causa ultima della morte della nostra paziente. La descrizione e l'illustrazione di questi fatti sono stati da noi riferiti precedentemente e le figure 1 e 3 ci mostrano chiaramente da un lato l'iperplasia funzionale delle ghiandole peribronchiali, dall'altro il turgore della mucosa e delle sue cellule di rivestimento; entrambi questi elementi hanno contribuito a dare un eccesso di secrezione, difficile essendo poter stabilire a quale dei due maggiormente spetti l'attività in questo senso.

Ma anche nel nostro caso però non è dato di escludere del tutto l'intervento del fattore bronco-spastico dal momento che non è di oggi la nozione che l'asma, sia dal lato etiologico che patogenetico, è una malattia di estrema complessità poichè l'intreccio dei vari fattori può variare notevolmente nei singoli casi, fino al punto da dare una impronta particolare ai vari tipi clinici: si parla infatti di asma secco quando il momento spastico prevale su quello secretivo, di asma umido nel caso contrario. Del resto già in uno stesso accesso asmatico si distinguono due fasi, la prima caratterizzata dagli spasmi muscolari, la seconda dall'ipersecrezione bronchiale e dall'emissione del catarro caratteristico; è facile concepire quindi come in certi individui questa seconda fase possa assumere una grande prevalenza fino al punto da giungere all'ostruzione bronchiale. Non v'è dunque bisogno d'invocare per la nostra paziente un asma di tipo speciale in cui l'elemento spasmo sarebbe stato assente mentre quello secretivo sarebbe stato tutto: anche in esso probabilmente i due fattori sono coesistiti senonchè il secondo avrebbe assunto un'importanza assai preponderante fino a diventar fatale.

Con questi dati alla mano non è difficile allora rendersi ragione del perchè i farmaci spasmolitici siano rimasti quasi senza effetto nel caso nostro dal momento che la loro azione si svolgeva non su vie bronchiali spasmodicamente contratte ma su bronchi resi impervi da un muco tenace e adesivo. Sarebbe il caso se mai di pensare se in queste condizioni l'azione dell'adrenalina oltre a rimanere senza effetto utile, non possa eventualmente inibire quelle utili variazioni del tono bronchiale che insieme ai movimenti delle ciglia vibratili dell'epitelio agevolano l'espulsione del materiale che ingombra l'albero respiratorio. E neppure, credo, in casi simili sia da fare grande assegnamento sull'azione decongestionante dell'adrenalina poichè se è dubbio che tale azione si esplichi sulla mucosa bronchiale irrorata dalle arterie bronchiali, molti dati sperimentali esistono al contrario i quali provano che in seguito al vasospasmo periferico si verifica una congestione con ipertensione nel circolo dell'a. polmonare con le prime in parte comunicante. Queste considerazioni trovano tutto il loro appoggio nel caso della nostra ammalata la quale, come già dicemmo, anzichè dall'adrenalina traeva evidente sollievo dall'uso di semplici espettoranti e fluidificanti del catarro o di piccole dosi di morfina.

Certo è che dalla semplice osservazione clinica non è sempre possibile intuire esattamente la reale condizione anatomica dell'albero bronchiale. e se nel caso nostro l'interpretazione poteva essere agevolata dal tipo particolare della dispnea e dell'escreato esistono tuttavia nella letteratura casi in cui tutto ciò non era logicamente sospettabile: Hueber e Koesler citano appunto dalla letteratura i casi di due individui morti pure in pieno attacco asmatico in cui l'autopsia diede un reperto pressochè identico al nostro pur avendo presentato in vita un asma con tutti i caratteri del tipo secco, in cui cioè la dispnea doveva logicamente ascriversi soltanto al broncospasmo; è da notare però che anche in essi l'adrenalina rimase senza effetto sulla sintomatologia respiratoria ond'è che dovremmo dedurne che più che non dai dati clinici, il tipo di asma si dovrebbe diagnosticare in questi casi dagli effetti che l'adrenalina ha sul sintomo dispnea.

Alla pari della sintomatologia clinica interessanti sono stati nel caso nostro i rilievo fatti al microscopio. Anzitutto dando uno sguardo complessivo alla descrizione precedente si vede che tutta la tubolatura aerea, dal naso ai bronchioli respiratori, era interessata dal processo morboso e in questa partecipazione della mucosa nasale con la caratteristica infiltrazione eosinofila noi abbiamo la conferma che realmente nella nostra ammalata si è trattato di asma bronchiale. Quanto poi alle lesioni dell'albero respiratorio, cinque sono i fatti che in sostanza spiccano: 1) l'occlusione di 8/10 della tubolatura aerea per parte di densi coaguli di muco; 2) l'ispessimento delle pareti bronchiali dovuto in parte all'edema della mucosa, in parte al turgore dell'epitelio muciparo, alla congestione dei capillari sanguigni e infine all'infiltrazione cellulare di tutte le tuniche; 3) l'enorme e diffusa infiltrazione eosinofila; 4) l'assenza di ipertrofia della tunica muscolare; 5) l'iperplasia delle ghiandole mucose peribronchiali in stato di iperfunzione.

Di questi fatti due sopratutto caratterizzano il caso nostro e sono, da un lato l'assenza di ipertrofia muscolare, dall'altro l'iperplasia funzionale dell'apparato mucoso-ghiandolare. Huber e Koessler in uno studio dettagliato e ricco anche di casistica personale, distinguono vari tipi anatomici di asma bronchiale: un primo caratterizzato dall'ipertrofia del sistema mucoso-ghiandolare, un secondo caratterizzato dall'ipertrofia della muscolatura e dall'atro-

fia delle ghiandole mucose, un terzo infine dall'ipertrofia di entrambi questi elementi. Secondo tale classificazione il caso nostro può venire incluso in quelli del primo tipo in cui potrebbero analogamente inscriversi un caso degli stessi Huber e Kossler, uno di Marchand, un altro di Lemierre e Leon-Kindberg, uno di Rackemann e probabilmente qualche altro di cui però non è chiaro e sufficientemente completo lo studio istologico.

Ma su un'altra questione ci conduce lo studio istologico del polmone e vogliamo alludere all'importanza, al significato e alla patogenesi dell'eosinofilia tissulare: e con questa denominazione intendiamo designare non solo l'infiltrazione eosinofila delle vie aeree ma anche quella dell'escreato e del secreto nasale i quali in fondo non devono essere considerati come detriti morti senza valore, ma come l'espressione morfologica di una biopsia spontanea e incruenta strettamente legata alle modificazioni istologiche delle mucose respiratorie. Sulla questione del valore diagnostico dell'eosinofilia dello sputo e del secreto nasale anche recentemente il Dalla Palma della Clinica Medica di Padova ha condotto ricerche sistematiche arrivando alla conclusione che la presenza di tali elementi nella secrezione naso-bronchiale è sicura espressione di uno stato di allergia locale, dimostrando come contropartita che mai essa è presente nelle dispnee più varie a base delle quali cioè non esista uno stato di ipersensibilità.

Per ciò che riguarda invece eosinofilia tissulare vera e propria, il caso nostro ci fornisce un bellissimo esempio dimostrando che tutti i condotti aerei interessati nella manifestazione clinica erano anche diffusamente e intensamente infiltrati da cellule eosinofile. Orbene sull'importanza e sul significato di questi elementi è bene intrattenersi brevemente, viste le opinioni anche di recente espresse da alcuni AA. circa la loro origine appunto e il loro significato. È noto come accanto agli AA. i quali ritengono l'eosinofilia tissulare delle varie sezioni dell'albero respiratorio come secondaria alla reazione midollare, esistono istologi i quali considerano tale eosinofilia come una reazione autoctona primaria dei tessuti interessati: essi ritengono cioè che le cellule eosinofile si formino in sito per metaplasia mieloide di cellule avventiziali, istiocitarie, preesistenti; secondo questo modo di vedere l'eosinofilia ematica sarebbe dovuta al passaggio in circolo di tali elementi di origine polmonare ovvero sarebbe dovuta, più comprensivamente, alla simultanea reazione e del tessuto polmonare e del midollo osseo. A sostegno di questa teoria si cita sopratutto la presenza degli eosinofili a nucleo unico che compaiono nei tessuti interessati e abbondantemente anche nell'escreato, e l'assenza assoluta di tali cellule nel sangue circolante: eosinofili mononucleati di cui difficilmente si potrebbe ammettere un'origine midollare. La questione non si può certo risolvere in via definitiva, ma un orientamento in proposito crediamo di poter assumere e in base a ricerche altrui e in base ai risultati di ricerche da noi stessi con altri intendimenti precedentemente istituite.

Anzitutto dobbiamo ammettere che un passaggio di eosinofili dal sangue ai polmoni nell'attacco asmatico realmente si verifichi: sembrano dimostrarlo le ricerche di Heinecke e Deutschmann e quelle di Salecker i quali all'inizio degli accessi dispnoici avrebbero riscontrato una evidente diminuzione degli eosinofili circolanti. Una serie di considerazioni d'altra parte, basate su numerosi esami istologici inducono Huber e Koessler a escludere l'origine istiogena dell'eosinofilia polmonare: secondo questi AA. anzitutto quelli che si

designano come eosinofili mononucleati e per i quali più volentieri si ammette un'origine locale, non sarebbero già, come si vuole, mielociti immaturi ma forme degenerative di eosinofili polinucleati il cui nucleo avrebbe subito una metamorfosi regressiva (nucleo piccolo, opaco, più intensamente colorabile di quello dei comuni polinucleati, cromatina omogenea e picnotica); in secondo luogo non sono mai visibili forme di passaggio fra i comuni eosinofili ed eventuali cellule immature; non sono visibili cellule eosinofile in evidente divisione mitotica; non sono visibili infine nei tessuti interessati, cellule immature embrionali come promielociti, ecc.: ci si attenderebbe davvero di trovare almeno qualche esemplare di questi elementi se veramente una metaplasia mieloide fosse alla base di tanta eosinofilia. Da canto nostro lo studio dei preparati del caso che trattiamo ci inducono senz'altro a confermare, e per le stesse ragioni, le vedute dei due AA. americani: anche qui assenza assoluta di cellule embrionali, assenza di forme di transizione, anche qui mancanza assoluta di mitosi o altro.

Ma un'altra considerazione ci spinge ad insistere brevemente ancora sulla questione dell'eosinofilia polmonare. È noto infatti che da quando l'asma bronchiale è considerato una malattia allergica, l'eosinofilia ematica e tissulare ha assunto il significato di una manifestazione dell'ipersensibilità generale e locale in cui l'organismo si trova di fronte ad antigeni sensibilizzanti di varia natura. Non crediamo necessario di illustrare questi concetti ormai di dominio comune, a cui Frugoni ed allievi sì notevoli e inconfutabili contributi diedero con la dimostrazione ad es. del trasporto passivo interumano dello stato anafilattico (Frugoni), con la scoperta di numerose ed importanti sostanze asmogene (Frugoni e Ancona), dimostrando la possibilità di variare la cutisensibilità in rapporto a saggi ripetutamente praticati in uno stesso distretto di cute (Melli) applicando la reazione di Abderhalden nei cutireattivi, studiando il valore della via di ingresso dell'anafilattogeno, la natura della sostanza sensibilizzante dei pollini (Melli) ecc., ecc. Ora di fronte a tante dimostrazioni e a sì logica interpretazione, stanno per ciò che riguarda l'eosinofilia polmonare, ricerche recenti (Pescatori) secondo le quali ogni eosinofilia, ematica o tissulare che sia, non sarebbe in ultima analisi che l'espressione di uno stato asfittico generale o locale che alterando il metabolismo e attraverso variazioni del pH dei tessuti, richiamerebbe in sito gli eosinofili del sangue stimolando contemporaneamente il midollo a rimpiazzare in eccesso gli elementi fissati.

Pescatori infatti sarebbe riuscito a produrre notevoli infiltrazioni eosinofile nel polmone provocando una insufficienza respiratoria dell'organo a mezzo di iniezioni di sostanze varie nei bronchi o ricorrendo senz'altro a ripetute e massive introduzioni di aria nel cavo pleurico: tutto ciò, in analogia con risultati simili che egli avrebbe ottenuto in altri distretti provocando quivi ugualmente stasi circolatoria o comunque una diminuzione dell'apporto di ossigeno. Tali risultati sperimentali con l'appoggio di altre considerazioni indirette, servirono all'A. citato a generalizzare le sue vedute esprimendo il concetto che ogni eosinofilia generale o locale è espressione di uno stato asfittico analogamente generale o locale. Nel caso quindi dell'eosinofilia degli asmatici anzichè essere l'espressione di uno stato allergico starebbe a significare lo stato asfittico di tutto l'organismo e specialmente del polmone, consecutivo al broncospasmo o comunque all'impervietà dell'albero bronchiale.

Non possiamo certo negare importanza a questi risultati sperimentali tanto più che noi stessi in ricerche eseguite con altri intendimenti abbiamo potuto constatare e confermare in gran parte i risultati del Pescatori: certo è però che con una simile ipotesi non si spiega tutto e d'altronde con essa non si esclude che ad un fattore, l'asfissia, non possa sovrapporsi l'altro, l'ipersensibilità, non si può escludere cioè che all'eosinofilia di origine asfittica non possa aggiungersi quella che è dovuta allo shok locale. Non si spiega con questa ipotesi per es. perchè negli asmatici bronchiali possa rinvenirsi eosinofilia nello sputo e nel sangue anche a distanza di mesi dall'ultimo accesso dispnoico; perchè eosinofilia sia riscontrabile nel secreto nasale di asmatici che mai ebbero manifestazioni rinitiche o viceversa perchè l'eosinofilia sia presente nell'escreato bronchiale di ammalati di febbre da fieno (Dalla Palma), perchè infine eosinofilia non sia reperibile nel sangue e nell'escreato in casi di dispnee asmatiformi sintomatiche di forme morbose a etiologia nota (asma cardiaco, asma renale, enfisema polmonare con insufficienza cardiaca, stenosi delle vie bronchiali per cause varie). Ma anche lasciando da parte la critica al modo con cui dovrebbe istituirsi l'alterazione dello scambio gassoso tissulare nel caso per es. della rinite spastica, e pur ammettendo da parte nostra che lo stato asfittico possa effettivamente aumentare l'infiltrazione eosinofila dell'albero respiratorio nel caso dell'asma, bisogna tener ben presente che non fu certo sul dato dell'eosinofilia bronchiale che gli studiosi si sono basati per la dimostrazione dell'ipersensibilità locale nel caso dell'asma anafilattico.

È da ricordare inoltre che nel polmone esistono cause presumibilmente molteplici per l'istituirsi di una infiltrazione eosinofila, e il Chini per es. potè ottenere nei ratti albini notevoli infiltrazioni eosinofile nei polmoni a seguito di iniezioni di acido urico; il fattore asfissia in questo caso certo non esisteva e tuttavia eosinofilia si ebbe ugualmente: segno evidente che nel polmone esistono ragioni molteplici perchè quivi si arrestino quantità anche notevoli di eosinofili, per cui il voler generalizzare in questo campo affermando che ogni eosinofilia è conseguenza di un alterato scambio gassoso intratissulare non è prudente nè spiega le molteplici evenienze che si verificano in pratica.

Roma, febbraio 1933-XI.

RIASSUNTO.

Una donna di 38 anni, da pochi mesi preda di attacchi violenti e subentranti di asma bronchiale, viene a morte durante uno di questi con i segni dell'asfissia.

Lo studio anatomico rende ragione dell'esito fatale dimostrando l'albero bronchiale quasi totalmente occluso da lunghi tappi di muco denso, con la mucosa e l'epitelio tumidi ed infiltrati di cellule eosinofile, con le ghiandole mucipare ipertrofiche ed in stato di iperfunzione, assenti essendo segni manifesti di modificazioni a carico della muscolatura bronchiale. Tale quadro spiega anche il perchè della mancata azione, verificatasi negli ultimi mesi di vita, della terapia adrenalinica.

L'eosinofilia riscontrata nelle mucose respiratorie, dal naso in giù, non è secondo l'A. di origine istiogena, locale.

LETTERATURA.

Alexander H. L. *Asma bronchiale: patologia e trattamento.* Ed. Lea & Febiger, Filadelfia, 1928.

Boughton T. H. *Anaphylactic Death in Asmatics.* Jl. A. M. A., dic. 1919.

Berkart J. B. *The Pathol. a. Treatment of the so colled nervous Asthma.* Ed. Humphrey Milford, Londra, 1916.

Besançon e De Jong. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 6 maggio 1910.

Id. Id. *Trattato dell'esame dello sputo.* Ed. Masson, 1913.

Cesaris Demel A. *Sulla bronchite fibrinosa essenziale.* Giornale della Reale Accad. di Med. di Torino, vol. VI, fasc. 7, 1900.

Chauffard. *Contributo allo studio della patologia degli stampi bronchiali.* Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1903, p. 1001.

Cloetta. *Patol. sperimentale e ter. dell'asma.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, B. 73, pag. 233.

De Jong e M. Romieu. *Cristalli di Charcot-Leyden e eosinofilia.* Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 12 gennaio 1923, pag. 55.

Dalla Palma M. *Valore diagnostico dell'eosinofilia nelle forme asmatiche.* Minerva Medica, n. 19, 1930.

Ellinger. *Fisiopatologia e farmacol. dell'asma br.* Klin. Wochenschrift, 13 giugno 1930.

Frugoni e Ancona. *L'asma bronchiale.* Ed. Unione Tipogr. Editrice Torinese, Torino, 1927.

Frugoni. *Problemi di ipersensibilità in clinica.* Riforma Medica, n. 16, 1927.

Fraenkel. *Zur pathol. Anatomie des Bronchialasthma.* Zeitschr. f. Klin. Med., 1898, B. 35.

Id. *Zur Pathologie des Bronchialasthma.* Deut. Med. Woch., 1900, B. 17, p. 269.

Harkavy J. *Observations on Fatal Bronchialasthma.* J. of Allergy, 1930, p. 136.

Heineke e Deutschmann. *Il comportamento dei gl. bianchi durante l'attacco asmatico.* Münch. Med. Woch., B. 53, 1906.

Hallion L. *Sur la physiologie normale et pathologique des muscles bronchiques.* Arch. medico-chirurg. de l'appareil respiratoire, genn. 1929.

Huchard. *Bronchite mucomembranosa cronica primitiva.* Journal des Praticiens, 1895, t. II, p. 117.

Huber e Koessler. *The pathology of bronchial Asthma.* Arch. of Int. Med., 1922, n. 15, pag. 689.

Koessler e Moody. *Etiology of Chronic Bronchitis, with special. Consideration of those Forms associated with br. Asthma.* J. A. M. A., vol. 64, 27 marzo 1915.

Kamchorn e Ellis. *Pathologie of bronchial Asthma.* Amer. Journ. med. Sc., 1921, vol. 161, pag. 525.

Kountz e Alexander. *Death from bronchial Asthma.* Arch. Pathol. a. Lab. med., 1928, pag. 1003.

Jezirski. *Zur Pathologie des Asthma br.* Deut. Arch. f. Klin. Med., B. 85, 1905.

Josué e Paillard. *Un caso di bronchite mucomembranosa.* Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1903, pag. 1001.

Lemierre, Kindberg e Levesque. *Un caso mortale di asma.* Presse Méd., 1923, n. 56, p. 613.

Miller S. W. *Studi sulla istologia normale e patol. del polmone.* The Harvey Lectures, 1924-25, Serie 20, pag. 42.

Macklin C. C. *La muscolatura dei bronchi e del polmone.* Physiol. Rev., 1929, n. 9.

Marchand F. *Beitr. z. Path. u. pathol. Anat. des Bronchialasthma.* Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path., 1916, Bd., VI, p. 251.

Id. *Ein neuer Fall von Asthma br.* Deut. Arch. f Klin. Med., Bd. 127, 1918.

Mönkeberg J. G. *Zur path. Anat. des Bronchilasthma.* Verhandl d. deut. path. Gesellsch., Bd. 14, 1909, pag. 179.

Pescatori F. *Ric. sperim. sulla patog. dell'eosinofilia.* Rivista di patologia e Clinica della tubercolosi, 1930, f. IX.

Paula F. *Ueber einen Fall von Asthma br. mit Tod im Anfall.* Med. Klinik, n. 47, 1929.

Rackemann. *Fatal Asthma.* Boston Med. a. Surg. Journ., 1926, pag. 531.

Staubli C. *Contributo alla conoscenza e terapia dell'asma.* M. m. W., 1913, Bd. 60, p. 113.

Schlecht. *Eosinofilia sperimentale ecc.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67.

Schlecht e Schwenker. *Rapporti tra eosinof. e anafilassi.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1912, Bd. 108, pag. 405.

Salecker. M. m. W., 1907, pag. 358.

Wright. *Death from Bronchialasthma.* Jl. A. M. A., 1930, pag. 1218.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO.
Direttore: Prof. LUIGI ZOJA.

STUDI SUL SANGUE E SUL CIRCOLO, diretti dall'aiuto prof. ENRICO GREPPI.

Variazioni glicemiche e pressorie da adrenalina, insulina, ergotamina, nell'ipertensione arteriosa (*).

Dott. ROBERTO GINOULHIAC.

Già di vecchia data sono gli studi e numerosissime le osservazioni riguardanti un particolare comportamento della glicemia negli individui ammalati di ipertensione arteriosa.

Tutti gli autori ammettono questo aspetto particolare della glicemia negli ipertesi, però le conclusioni che traggono dallo studio di questo fenomeno sono assai diverse, non solo, ma talvolta anche fondamentalmente opposte.

Valeva perciò la pena di rivedere, confermare e compendiare le ricerche già note con nuovi dati ed in parte con nuove direttive e a questo mi sono accinto in occasione di una serie di studi sull'ipertensione arteriosa svolti nella nostra clinica sotto la guida di E. Greppi.

Lo scopo di questo mio lavoro, di cui voglio qui esporre i risultati, era più precisamente quello di osservare negli ipertesi essenziali come e quanto si modificasse la glicemia, intesa come livello risultante dal contrasto di due serie di forze fra di loro opposte, sotto l'azione di alcune sostanze così dette farmacodinamiche, di rilevare la modalità e la qualità di contemporanee variazioni circolatorie, di sorprendere le relazioni esistenti fra questi due fenomeni e di trarre le logiche conclusioni dai miei risultati integrati con quelli ottenuti da altri sperimentatori.

Senza entrare in particolari che esulano dallo scopo propostomi, è bene premettere che si tratta qui di ammalati affetti da quella forma di disquilibrio circolatorio noto sotto la denominazione di ipertensione arteriosa essenziale, a cui da poco si è riconosciuta la dignità di malattia autonoma, avente aspetto iniziale di sindrome circolatoria solo funzionale che dà soltanto più tardi alterazioni organiche.

Ad onta che il mezzo da me usato rappresenti un meccanismo artificiale che fornisce una visione certamente parziale del quadro, mi sono servito, come ho detto, di alcune sostanze farmacodinamiche; queste costituiscono, se non l'unico, uno dei pochissimi mezzi sperimentali che possediamo oggi per saggiare le modificazioni del livello glicemico e pressorio.

L'importanza del sistema nervoso vegetativo ed endocrino nell'i. a., giustifica d'altra parte l'uso di queste sostanze ad azione farmacodinamica

---

(*) Le presenti ricerche erano state iniziate dal dott. Dino Franzin, che dovette poi abbandonarle; a lui vada il mio ringraziamento per l'aiuto prestatomi. Ringrazio pure lo studente Sosio che eseguì buona parte delle ricerche sperimentali sull'ergotamina.

il cui effetto si esplica appunto attraverso un'azione sul sistema nervoso autonomo. Le mie osservazioni riguardano l'uso dell'adrenalina, ergotamina ed insulina.

Le prime due hanno notoriamente azione simpaticotropa positiva e negativa rispettivamente.

Mi sono servito poi dell'insulina come indubbia sostanza farmacodinamica benchè la sua azione parasimpatica sia ancora in discussione.

Non ho invece usato sostanze a netta azione parasimpatica, perchè le precedenti esperienze dimostrano anche negli ipertesi un effetto trascurabile o variabile o comunque poco chiaro; del resto altri di noi aveva l'incarico di esaminare tale questione (Bettoni e Deleonardi).

Resta dunque evidente che in questo mio studio all'adrenalina ho contrapposto da un lato l'ergotamina che, almeno sperimentalmente, ha un effetto paralizzante su quella parte del sistema nervoso vegetativo (simpatico) su cui l'adrenalina ha azione eccitante, dall'altro l'insulina che, prescindendo per ora dal meccanismo d'azione, ha sulla pressione e sulla glicemia dei sani un effetto opposto a quello dell'adrenalina.

*
* *

Ho esaminato più di trenta ipertesi degenti in clinica nel primo semestre del 1932, ivi compresi individui d'ambo i sessi e di età varia dai 36 ai 79 anni.

Presentavano, chi parzialmente chi più completamente, i sintomi soggettivi ed obbiettivi, che non starò a nominare, della sindrome circolatoria in parola; i primi più e talora solo evidenti; molto spesso mancava ogni segno di alterazione organica.

Alcuni pazienti furono trattati a necessaria distanza di tempo con tutti e tre i farmaci, alcuni con uno solo.

Tecnica usata. — Con ognuno dei farmaci indicati procedevo come segue: Al mattino a digiuno determinavo i valori del polso, del respiro e della pressione massima e minima e prelevavo una goccia di sangue per la determinazione glicemica, iniettavo sotto cute o nel muscolo il medicamento; poi, pur tenendo conto delle varie sensazioni accusate dal paziente, determinavo polso, respiro, pressione e glicemia ogni trenta minuti; così per 2,1/2-3 ore.

Per la lettura della pressione arteriosa ho usato il metodo ascoltatorio con lo sfigmomanometro di Riva-Rocci; ho valutato la glicemia con il micrometodo di Bang su cui non entro in particolari.

I farmaci usati erano:

Cloridrato di adrenalina al millesimo Clin., un centimetro cubico endomuscolare.

Insulina Belfanti I.S.M., 12 U.C. intramuscolare.

Tartrato di ergotamina (Ginergen Sandoz), 1/4 di milligrammo intramuscolare.

Glicemia a digiuno — La prima questione che ci si prospetta riguarda i valori della glicemia e della pressione arteriosa a digiuno. La ricchissima bibliografia porta moltissime osservazioni in proposito, però assai divergenti sono le conclusioni che gli autori ne traggono, soprattutto perchè ciascuno

di essi considera come fisiologico un valore diverso di glicemia; e appunto preoccupato di questo fatto, qualcuno ha voluto per prima cosa stabilire il valore glicemico nei sani a digiuno. Ma anche così facendo si è accorto che il livello varia con l'età non solo, ma anche da un giorno all'altro, sia pure entro certi limiti.

Ciò premesso e fissato il valore glicemico medio del sano intorno a uno per mille, a me l'insieme dei dati ricavati da circa 80 osservazioni permette di affermare che negli ipertesi essenziali la glicemia a digiuno tende verso valori superiori al normale .

Più precisamente ho rilevato dei valori di glicemia a digiuno piuttosto discordi fra loro e anche nella stessa persona in giorni diversi. Però la tendenza all'iperglicemia risulta evidente dal fatto che la media di tutte queste osservazioni ha un valore un po' superiore all'1,20 per mille.

L'esame dei vari casi mette anche in evidenza ciò che è pacificamente ammesso da tutti gli autori e cioè che alla diversa altezza di livello glicemico non corrisponde una parallela altezza della pressione; cosa che del resto si comprende bene quando si dica che i pazienti osservati più volte a giorni di distanza mostravano una pressione pressochè invariata, mentre abbiamo appena detto quanto fosse variabile il livello glicemico dello stesso individuo in giorni diversi.

L'elevato livello che i valori glicemico e pressorio raggiungono negli ipertesi è segno evidente delle relazioni che legano i due ordini di fenomeni; però il mancato parallelismo prova, mi pare, che questi due fattori non si influenzano a vicenda, ma piuttosto risentono l'azione che su entrambi esplica il sistema nervoso vegetativo che ha tanta parte in questa sindrome. Il gioco neuroendocrino fa sì che negli ipertesi questi due valori si trovino spostati verso l'alto già a digiuno; l'altezza che essi raggiungono è però diversa per un diverso modo di essere di questi due fenomeni, il cui equilibrio è regolato da tanti e diversi fattori. Mostrerò più tardi come anche in altre circostanze non più statiche, il comportamento pressorio e glicemico sia parallelo qualitativamente ma non quantitativamente.

Vediamo ora piuttosto se l'esame dei singoli ammalati ci mostra dei fattori che regolano l'altezza del valore glicemico e la sua maggiore o minore variabilità.

Non mi sembra che l'età per se stessa influenzi l'altezza della glicemia a digiuno e gli spostamenti che essa subisce in giorni diversi. Consideriamo piuttosto la durata della sindrome, la sua labilità e la sua purezza ossia la presenza o meno di altri fattori, di altre lesioni secondarie alla malattia principale, e vedremo che in generale le forme più recenti e più pure sono quelle che hanno una glicemia a digiuno più elevata e di solito meno fissa, mentre le forme più inveterate, nelle quali sono insorte lesioni secondarie (specie a carico dei reni e dei vasi), offrono valori più stabili e più vicini alla norma.

In complesso, anche se non sempre, si vedono variazioni glicemiche; queste si stabiliscono in generale circa contemporaneamente alle prime lesioni organiche; si fanno via via più evidenti sia per altezza che per squilibrio di livello ed infine, nei casi ormai evoluti, caratterizzati da alta ed irriducibile ipertensione, i valori glicemici si portano ad un'altezza quasi costante di non molto superiore alla normale (casi 1, 2, 3, 4, 5, 9, 23).

L'esistenza di uno stato ipertensivo a digiuno è il presupposto primo di queste mie ricerche. Voglio però esaminare brevemente i risultati ottenuti. Ho sempre misurato sia la pressione massima che la minima, la prima come espressione della forza di spinta del cuore, la seconda come indice delle resistenze periferiche. Devo qui notare come in molti lavori, che pur trattano di ipertensione, nemmeno si fa cenno della pressione minima e tale deficienza è tanto più notevole se si pensa che la pressione massima varia in funzione delle variazioni della minima.

Non mi sembra che negli ipertesi l'età e la durata della malattia influiscano sui livelli pressorii; piuttosto forse si vede frequentemente che i casi con sofferenze datanti da più di un anno presentano valori di pressione modificantisi in limiti alquanto ristretti, mentre invece gli ammalati più recenti sono suscettibili di remissioni più ampie.

Esaminate le condizioni preliminari ossia i punti di partenza offerti dalla glicemia e dalla pressione a digiuno, vediamo ora come queste due condizioni si modificano sotto l'azione di stimoli diversi.

La curva glicemica e pressoria da carico di glucosio non era nei piani di questo mio lavoro; accennerò soltanto ai risultati ottenuti da alcuni autori sugli ipertesi. L'Antognetti, p. es., denuncia una curva a rapida ed elevata ascesa e che alla terza ora circa torna sotto i valori di partenza, segno questo di buona reazione insulare.

Analogamente parla lo Stirpe.

Reazione glicemica e pressoria all'adrenalina (un mmgr. intramuscolare). — 20 casi osservati.

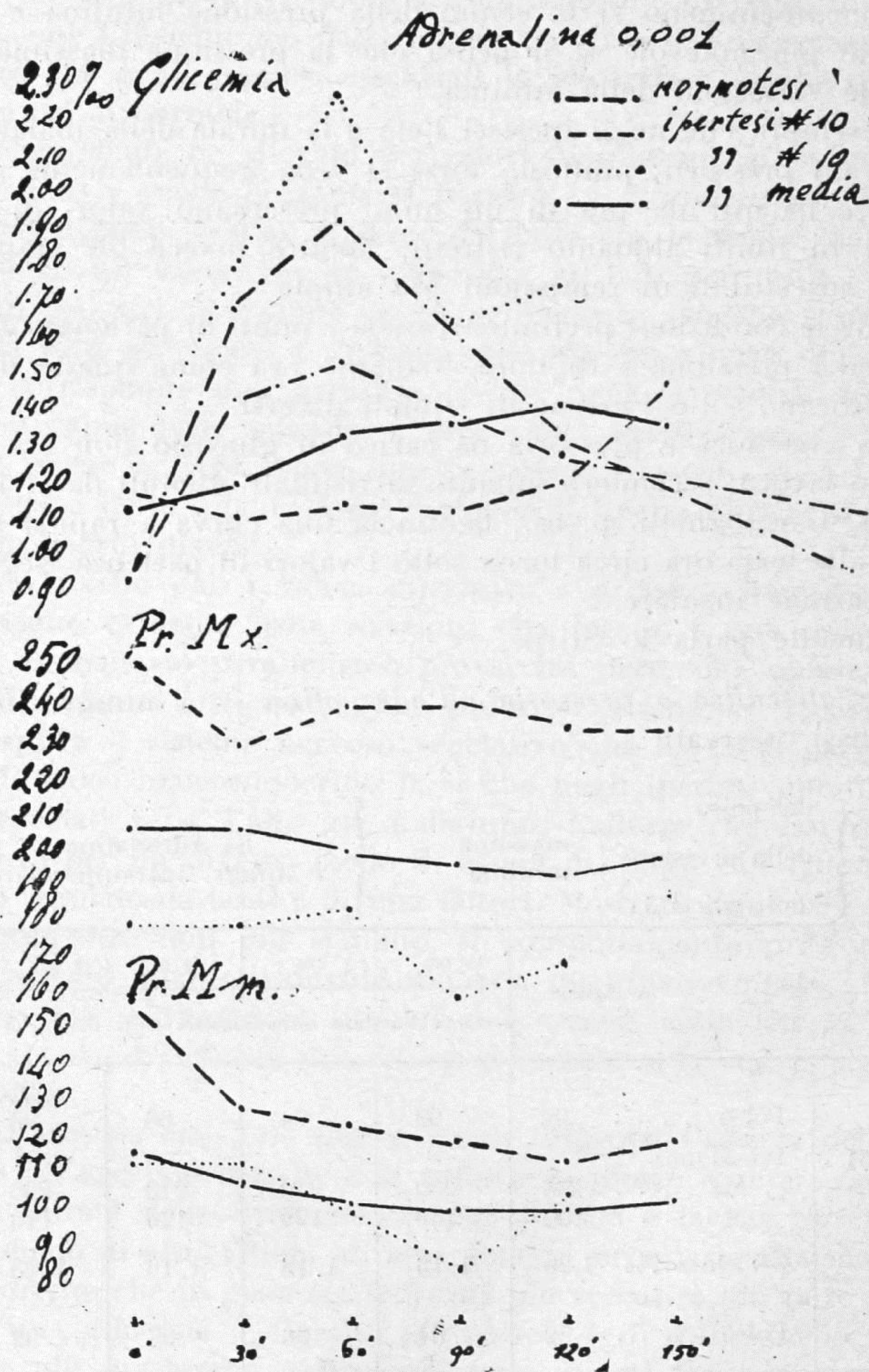
Variazioni { del polso; della pressione { massima, minima; della glicemia } da Adrenalina (1 mmgr. intramuscolare)

		A digiuno	½ ora	1 ora	1 ½ ora	2 ore	2 ½ ore
			dopo iniezione intramuscolare di 1 mmgr. di adrenalina				
Caso N. 10	Polso	92	98	94	96	96	96
Ga. Socrate, a. 51 .	Pressione:						
	Mx	255	230	240	240	235	235
	Mn	160	130	125	120	115	120
	Glicemia ‰	1,20	1.13	1.18	1.16	1.23	1.50
Caso N. 19	Polso	82	84	96	96	92	
Og. Attilio, a. 52 .	Pressione:						
	Mx	180	180	185	160	170	
	Mn	115	115	100	85	105	
	Glicemia ‰	1,25	1.81	2.30	1.67	1.78	

La curva glicemica ha un decorso quasi sempre ascendente. Però ha un aspetto diverso da quello consueto dei normotesi. In questi l'acme viene raggiunto dopo un'ora e la differenza fra il livello raggiunto e i valori di partenza, varia da 50 a 100 cg. per mille di glucosio.

Negli ipertesi (vedi caso 10) invece, anzitutto partiamo da livelli più alti; in secondo luogo l'acme viene raggiunta dopo 1.1/2-2.1/2 ore ed infine la differenza fra i valori di acme e di partenza si aggira sui 30 cg. per mille.

La grafica che segue pone meglio in evidenza il fenomeno.



Vi sono rappresentati i valori normali riportati dal Billigheimer ed una curva che rappresenta la media delle mie osservazioni.

In soli quattro casi di ipertensione sui 20 da me osservati, la reazione glicemica si avvicina a quella osservata nei sani (vedi caso 19). Due di questi avevano però glicemia a digiuno più elevata che di norma.

Gli altri pazienti presentavano invece la curva descritta prima: da notare che quanto più l'acme era lontano, tanto meno il livello raggiunto differiva dal valore a digiuno.

Poca importanza mi pare che abbia avuto il valore del tasso glicemico a digiuno nel determinare l'andamento della curva. Piuttosto la labilità della sindrome ha giovato a rendere più rapide e vivaci le ascese della glicemia e viceversa.

In capo a 2.1/2 ore il livello non è ancora ritornato alla norma, anzi talvolta ne è ben lontano, perquanto quasi sempre sia evidente l'inizio di discesa della curva.

Non ho mai notato glicosuria.

Anche la *pressione massima*, misurata ogni mezz'ora contemporaneamente alla minima ed alla glicemia, ci mostra delle nette variazioni. È evidente una certa caduta dei valori pressori rilevabile in genere già dopo la prima mezz'ora o preceduta in pochi casi (quattro) da una tensione un po' maggiore (terzo gruppo di Bettoni e Deleonardi) che però non sorpassa mai i valori massimi abituali del paziente. In qualche raro caso si hanno variazioni insignificanti od inclassificabili.

Già dopo 1 1/2-2 ore si verifica una tendenza al ritorno verso il punto di partenza al cui livello però (dato che le mie ricerche si arrestavano dopo 2.1/2 ore) non si ritorna mai.

L'abbassamento della *pressione minima* è il fenomeno più evidente e più generale osservato senza eccezione (solo in due casi è poco apprezzabile); si nota già dopo la prima mezz'ora e raggiunge il punto più basso dopo un periodo di tempo molto vario. Anche qui si hanno note di ripresa verso l'alto dopo 1.1/2-2 ore; in capo a 2.1/2 ore (termine delle osservazioni) la tensione minima non è quasi mai ritornata ai valori di partenza.

Accenno qui a proposito come al diminuire delle resistenze periferiche ossia all'ampliarsi del letto vasale corrisponda l'aumento della diuresi osservato ogni volta.

Riporto nel grafico i risultati ottenuti nei due casi più tipici e il caso medio da me costruito deducendolo da tutti i dati raccolti.

Non starò a discutere il comportamento delle variazioni pressorie prodotte dall'adrenalina sugli ipertesi, cosa che è già stata fatta da Bettoni e Deleonardi, al cui lavoro rimando per i particolari; le mie osservazioni compiute con altre modalità confermano ed integrano i risultati da loro ottenuti.

Non mi sembra che esista relazione di interdipendenza fra andamento delle curve pressoria e glicemica. Mi pare invece logico ammettere che entrambi questi due stati, glicemico e pressorio, reagiscano, ciascuno secondo le proprie caratteristiche e condizioni attuali, quando il sistema nervoso-vegetativo simpatico che li regola viene stimolato dall'adrenalina.

Negli ipertesi, secondo i concetti esposti da Greppi a cui le nostre ricerche servono di conferma, l'adrenalina introdotta sperimentalmente trova lo stato pressorio ad un livello già così abnormemente elevato, per così dire al livello massimo o quasi per l'individuo, che la sua azione ipertensiva non può più esplicarsi secondo le consuete norme. Si ha allora quella reazione paradossa che da alcuni autori è stata erroneamente chiamata insensibilità. Non si può infatti parlare di insensibilità per il solo fatto che la pressione massima non sale; la reazione avviene con modalità diverse ma è evidente; ed anche nei pochi casi in cui la pressione massima resta veramente invariata, si hanno altri segni di reazione: modificazioni a carico del polso, della pressione minima, della glicemia, della sensibilità, ecc.

Non è possibile per ora giudicare il meccanismo per cui avviene questa reazione paradossa e non è mio compito discuterne.

Si può però ricordare come negli ipertesi, secondo altre ricerche compiute parallelamente nella nostra Clinica, siano riscontrabili o facilmente provocabili variazioni di altri livelli che nel sano sono in equilibrio costante; p. es. equilibrio acidi-basi, rapporto K : Ca, indice colesterina-lecitina, condizioni dell'emuntorio renale, rapporti fra il volume del plasma e dei globuli. E poichè è noto che queste condizioni influenzano l'azione dell'adrenalina, si può concedere che negli ipertesi l'adrenalina provochi una reazione paradossa appunto per le variazioni del substrato su cui agisce.

Se ora giudichiamo l'azione dell'adrenalina sulla curva glicemica vediamo che l'effetto iperglicemizzante non manca mai; esso non è mai superiore a quello che si nota nei normo-tesi, anzi è un effetto nella massima parte dei casi attenuato. Ci si può forse domandare perchè negli ipertesi anche la glicemia non offra un andamento paradosso. Ora anzi tutto senza essere paradosso, il decorso della curva glicemica da adrenalina è risultato però diverso dalla norma; poi. a prescindere dal fatto che i due ordini di fenomeni appunto perchè essenzialmente diversi non decorrono necessariamente paralleli, si può notare che il punto di partenza della glicemia è bensì elevato ma solo di poco ed inoltre ben lontano da quel limite massimo che abbiamo invocato per la pressione e che d'altronde per la glicemia porterebbe per sè solo a parlare di diabete È poi probabile che nella attenuazione della curva glicemica entrino per reazione a giocare una parte importante le forze ipoglicemizzanti insuliniche, di fronte alle quali questi ammalati si comportano in modo pure notevole e speciale come mi accingo a dimostrare.

Reazioni glicemica e pressoria all'insulina (12 U.C. intramuscolari), 31 casi osservati.

Prova di Radoslaw. — Sotto l'azione dell'insulina introdotta nella dose di 12 U.C., si nota di mezz'ora in mezz'ora la caduta del livello glicemico. L'effetto è dunque il consueto ed anche la deroga parziale a questo fatto, osservata in qualche raro caso, nel quale in capo alla prima mezz'ora il tasso glicemico era aumentato rispetto ai valori di partenza, non ha molta importanza, perchè è noto che l'introduzione di sostanze farmacodinamiche, e dell'insulina nel caso particolare, provoca per meccanismi neuroumorali una secrezione di sostanze antagoniste (adrenalina). Anche in questi casi però il successivo decorso della curva è simile a quello osservato nella generalità. Il fatto più notevole è dato dalle modalità della discesa della curva: caduta dei valori glicemici più rapida e di maggiore entità che di norma. Fra i valori di partenza e il punto più basso della curva si hanno divarii assai mutevoli da caso a caso, da un massimo del 64 % ad un minimo del 24 % e con una media del 43% circa. Se poi si osserva la rapidità con cui il punto più basso viene raggiunto si vede che i casi in cui il livello infimo di caduta è raggiunto alla fine delle osservazioni (e cioè dopo 2.1/2 ore) sono quelli in cui l'entità della caduta è maggiore.

Bisogna però notare che altri casi in cui il divario fra glicemia di partenza e punto più basso della curva è meno notevole, la discesa della curva che è costante e continua nei primi casi nominati è arrestata dall'intervento

Variazioni { del polso / della pressione { massima / minima / della glicemia } da Insulina (12 U. C. intramuscolari)

		A digiuno	½ ora	1 ora	1 ½ ora	2 ore	2 ½ ore
			dopo iniezione intramuscolare di 12 U. insulina				
Caso N. 1	Polso	84	80	80	86		
Gi. Maria, a. 54 . .	Pressione:						
	Mx	260	265	255	255		
	Mn	155	155	140	140		
	Glicemia ‰	1,70	1.22	1.19	0.68		
Caso N. 2	Polso	72	56	62	84	74	
Mu. Virginia, a. 68	Pressione:						
	Mx . . .	185	225	185	200	190	
	Mn . . .	105	100	100	100	100	
	Glicemia ‰	1,07	0.97	0.71	0.61	0.42	
Caso N. 3	Polso	74	80	82	88	94	94
Po. Giuseppina, anni 71	Pressione:						
	Mx	255	245	258	270	265	250
	Mn . . .	125	120	130	130	145	130
	Glicemia ‰	1,02	0.78	0.58	0.57	0.41	0.36
Caso N. 4	Polso	64	62	60	76	66	
Mo. Amy, a. 53 . .	Pressione:						
	Mx	175	180	180	155	165	
	Mn	100	95	100	85	95	
	Glicemia ‰	1,02	0.89	0.77	0.71	—	
Caso N. 5	Polso	70	74	68	78	76	78
Pe. Giovanna, anni 60	Pressione:						
	Mx	183	175	175	170	170	160
	Mn	95	100	100	90	95	95
	Glicemia ‰	1,13	1.10	0.91	0.85	1.52	1.11
Caso N. 6	Polso	70	68	70	68	72	72
Sa. Rosa, a. 54 . .	Pressione:						
	Mx	235	240	235	235	200	200
	Mn	150	145	145	145	125	135
	Glicemia ‰	1,19	1.22	1.01	0.73	0.67	0.69
Caso N. 8	Polso	72	66	66	68	74	70
Ta. Filippo, a. 61 .	Pressione:						
	Mx	190	180	190	180	180	190
	Mn	120	110	110	110	90	100
	Glicemia ‰	1,00	0.85	0.67	0.53	0.64	0.64

Variazioni { del polso / della pressione { massima / minima / della glicemia } da Insulina (12 U. C. intramuscolari)

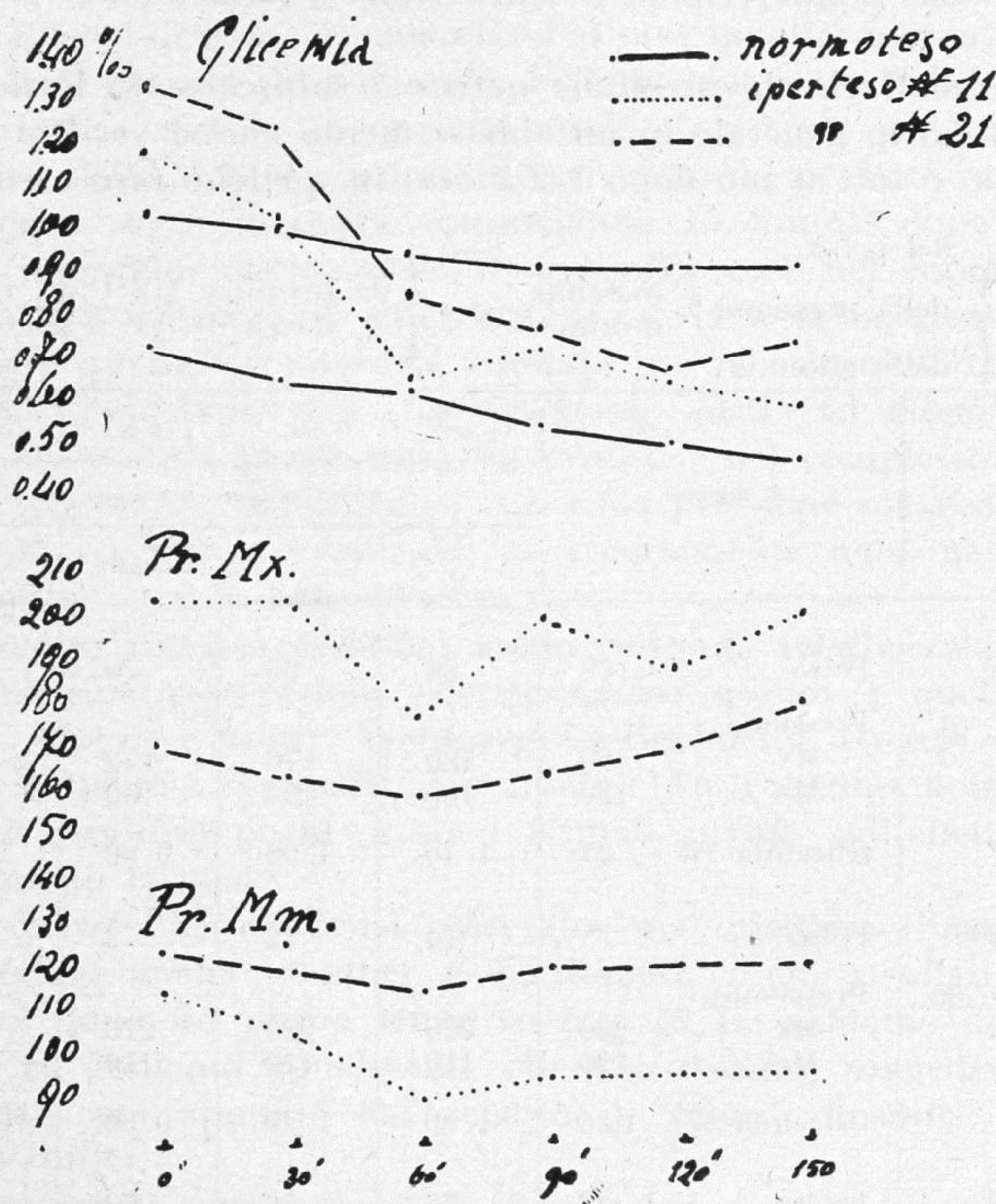
		A digiuno	½ ora	1 ora	1 ½ ora	2 ore	2 ½ ore
			dopo iniezione intramuscolare di 12 U. insulina				
Caso N. 9	Polso	66	66	68	70	68	64
Za. Annetta, a. 57	Pressione:						
	Mx	275	260	262	240	250	225
	Mn	135	135	130	130	125	115
	Glicemia ‰	0,91	0.89	0.82	0.67	0.71	0.79
Caso N. 10	Polso	100	96	84	78	86	70
Ga. Socrate, a. 51	Pressione:						
	Mx	245	245	225	205	205	205
	Mn	165	160	145	125	120	120
	Glicemia ‰	1,67	1.63	1.48	—	—	1.16
Caso N. 11	Polso	62	70	70	76	76	70
Da. Angela, a. 58 .	Pressione:						
	Mx	205	205	178	200	188	200
	Mn	115	105	90	95	95	95
	Glicemia ‰	1,20	1 03	0.66	0.71	0.64	0.59
Caso N. 16	Polso	66	74	68	76	84	76
Gra. Filomena, anni 57	Pressione:						
	Mx	210	230	225	230	225	220
	Mn	115	120	110	115	115	105
	Glicemia ‰	1,06	1.37	1.32	0.87	0.68	0.49
Caso N. 18	Polso	66	66	77	68	74	76
Di. Filippo, a. 59 .	Pressione:						
	Mx	170	150	175	170	160	155
	Mn	80	75	70	65	68	65
	Glicemia ‰	0,84	0.69	0.55	0.47	0.55	0.52
Caso N. 20	Polso	74	72	80	80	82	82
Mo. Apollo, a. 60 .	Pressione:						
	Mx	210	210	210	200	200	210
	Mn	110	110	110	90	85	95
	Glicemia ‰	0,78	0.57	0.46	0.47	0.49	0.42
Caso N. 21	Polso	102	104	102	100	104	98
Co. Giulio, a. 36 .	Pressione:						
	Mx	172	165	160	165	170	180
	Mn . . .	125	120	115	120	120	120
	Glicemia ‰	1,37	1.26	0.86	0.78	0 68	0.72

di forze iperglicemizzanti (che per ora non chiameremo altrimenti), le quali si oppongono con maggiore o minore successo e con effetto più o meno lungo ad una ulteriore caduta della glicemia.

Sono queste le osservazioni più numerose.

In un caso e nell'altro la curva confrontata con quella dei sani dimostra una azione ipoglicemizzante dell'insulina più rapida e più notevole.

Potrebbe sembrare che la rapidità di caduta possa dipendere dall'al-



tezza dei valori glicemici di partenza, ma questo è vero solo in parte e cioè nel senso che i casi con glicemia a digiuno elevata hanno una reazione all'insulina sempre rapida e notevole, mentre negli altri casi alcune volte si ha il medesimo reperto ed altre volte invece una curva glicemica più attenuata per quanto sempre più notevole che nel sano, come abbiamo già detto.

Dopo avere iniziato gli esperimenti con 16 U. è stato necessario diminuire la dose da iniettare a 12 U., date le pericolose conseguenze a cui andavano incontro gli ammalati con la prima dose di insulina. Voglio cioè riferirmi a quelle reazioni soggettive proprie dello stato ipoglicemico e che sono il risultato, secondo il parere di vari AA., specialmente scandinavi, della reazione antinsulinica dell'adrenalina. Tali reazioni furono presenti nella quasi totalità dei casi trattati ed erano le consuete: in ordine di frequenza e di insorgenza: calore, sudore, fame, cefalea, angoscia, ecc.

Non mi sembra neppure che il rapporto fra dose d'insulina e peso del paziente abbia influito sul decorso della curva.

Un fenomeno invece osservato di frequente e con una certa costanza è l'importanza che la purezza e la labilità della sindrome ipertensiva giocano nel determinare il decorso della curva glicemica da insulina; e più precisamente mi è stato dato di osservare che nelle forme più pure e più labili (casi 4-5-6-9-18) la discesa è interrotta talvolta già dopo la prima mezz'ora, mentre nei casi permanenti (casi 1-2-3-16), nei quali sono talvolta riscontrabili alterazioni secondarie a carico specie dei reni e dei vasi, appaiono curve a discesa rapida, ripida e senza ritorno (almeno nel termine di 2 ½ ore).

I mutamenti che la *pressione massima* subisce sotto l'azione dell'insulina consistono in generale in un abbassamento che si verifica quasi sempre già all'inizio o tutt'al più dopo 1/2-1 ora; in qualche raro caso si ha invece

Variazioni { del polso / della pressione { massima / minima / della glicemia } da Insulina (12 U. C. intramuscolari) e Zucchero (gr. 5 per os ogni 30')

	A digiuno		½ ora	1 ora	1 ½ ora	2 ore	2 ½ ore
			dopo iniezione intramusc. 12 U. Insulina				
			Zucchero				
Caso N. 8	Polso	78	66	66	70	60	66
Ta. Filippo, a. 61 .	Pressione:						
	Mx	180	180	170	170	160	165
	Mn	120	100	105	100	90	100
	Glicemia ‰	1,24	1.16	1.08	0.80	1.11	1.15
Caso N. 20	Polso	78	74	72	72	72	78
Mo. Apollo, a. 60 .	Pressione:						
	Mx	230	220	220	210	195	205
	Mn	120	110	110	110	100	100
	Glicemia ‰	1,36	1.50	1.29	0.98	0.85	0.83
Caso N. 23	Polso	82	76	76	78	82	88
Be. Teresa, a. 65 .	Pressione:						
	Mx	185	185	175	170	165	168
	Mn	100	90	85	80	75	80
	Glicemia ‰	1,47	1.48	1.51	1.72	1.70	2.00

innalzamento della pressione o nessuna variazione. La curva discendente della pressione massima non si mantiene però sempre a lungo, anzi, talvolta già dopo la prima mezz'ora, i valori risalgono definitivamente o per dar luogo ad una nuova discesa.

Le curve pressorie più regolari sono in generale quelle a cui corrispondono variazioni glicemiche più blande, mentre invece appunto nei casi a più netto e rapido decorso ipoglicemizzante, le curve pressorie corrispondenti sono più frastagliate con andamento a zig-zag a causa di uno o più

rialzi pressori che di solito alla fine delle osservazioni giovano a riportare il livello tensivo vicino alla norma e talora un po' più in alto.

Anche la *pressione minima* si abbassa sotto l'azione dell'insulina ed anzi qui il fenomeno si può dire costante, sia pure in modo più o meno evidente; questo abbassamento comincia in capo a 1 1/2-2 ore ad essere compensato da un ritorno verso i valori di partenza.

Accenno qui di passaggio che a questo abbassamento dei valori della pressione minima ha corrisposto in pochi casi osservati un aumento della diuresi dietro somministrazione di una data quantità di acqua.

Una volta ottenuti questi risultati, ho voluto completare le mie ricerche vedendo di stabilire se, attenuando l'azione ipoglicemizzante dell'insulina con zucchero assunto per via orale, l'effetto ipotensivo dell'insulina permaneva invariato o mutava in qualche modo. Lasciando per il resto invariata la tecnica delle ricerche, somministravo gr. 5 di zucchero sciolto in cc. 100 di acqua, ogni mezz'ora cominciando 15 minuti dopo l'iniezione d'insulina. L'ingestione dello zucchero avveniva così nel momento intermedio fra una determinazione glicemico-pressoria e la successiva.

Orbene, per quanto la modalità adottata per la somministrazione dello zucchero si sia dimostrata non completamente adatta ad ottenere una costante attenuazione della ipoglicemia da insulina, nel complesso posso dire che l'effetto ipotensivo dell'insulina sia sulla pressione massima che sulla minima è stato egualmente evidente, anzi certamente non meno evidente che nei casi trattati con la sola insulina.

Nel complesso dunque abbiamo avuto notevole ipoglicemia e discreta ipotensione; le mie osservazioni corrispondono quindi a quelle ottenute dagli altri AA. (Joung e Auger, Weinberger e Holzmann, Gyorgy e Herzberg, Strisover e Klemperer, Sammartino e Liotta). Tutti hanno notato l'azione ipotensiva dell'insulina; pochi si sono fermati invece sull'effetto ipoglicemizzante di questo farmaco.

Csepai e Ernst l'hanno bensì osservato, ma iniettano l'insulina endovena, come fanno anche Förstner e Kaufmann, i cui risultati collimano coi nostri. Noi dopo un primo tentativo con 16 U. abbiamo dovuto limitarci a 12 U. ed abbiamo ugualmente ottenuto reazioni soggettive intensissime giustificate poi appunto dal reperto di valori glicemici assai bassi (30-50 cg. per mille).

Assai interessanti sono i segni di reazione al duplice fenomeno ipoglicemico e ipotensivo. La rapidità dello stabilirsi della brusca ipoglicemia provoca quasi sempre una reazione da parte delle forze antinsuliniche, identificabili probabilmente con l'adrenalina, le quali tentano di opporsi all'azione insulinica; ed ecco che vediamo la curva glicemica spezzarsi od attenuarsi. Vediamo sopratutto rispecchiata l'azione adrenalinica sulla curva dei livelli tensivi che sempre, più o meno presto, appaiono risentire l'effetto modificatore dell'adrenalina, che qui, trovando una pressione più bassa, ritrova la sua azione ipertensiva; e questo vediamo anche là dove la curva glicemica persiste nel suo decorso discendente. Si ritrova insomma il consueto fenomeno riflesso di regolazione automatica. Talvolta l'azione insulinica torna a prevalere almeno momentaneamente e si hanno così quelle curve glicemiche e pressorie a zig-zag che ho già nominate.

Un altro fatto ci orienta verso questo modo di pensare. I meccanismi

di reazione antinsulinica entrano in gioco precocemente nei casi in cui la ipoglicemia è rapida e notevole, mentre là dove l'ipoglicemia è più blanda e protratta sia spontaneamente che per la somministrazione contemporanea dello zucchero, la reazione adrenalinica avviene più tardivamente.

Da quanto fin ora ho dimostrato risulta abbastanza chiaro l'antagonismo tra adrenalina ed insulina anche se pare che l'una abbia un maggior effetto sulla pressione e l'altra sulla glicemia; del che non ci si meraviglierà quando si pensi al diverso meccanismo d'azione di queste due sostanze che però negli effetti si possono considerare veramente antagoniste benchè non in senso assoluto.

Non ci siamo volutamente interessati qui che dell'insulina presa « in toto » sotto forma di preparato commerciale, prescindendo dalla sua composizione in principii ipoglicemizzante ed ipotensivo (Gley e Kisthinios, vagotonine di Santenoise). Certo è che l'insulina agisce in entrambi i sensi, ipoglicemizzante ed ipotensivo ed ad onta che i miei tentativi di somministrazione contemporanea di zucchero non siano completamente sufficienti, si può però confermare quello che quasi tutti gli autori vanno affermando da semplici indizi e cioè che l'effetto ipotensivo non è necessariamente legato all'ipoglicemia. Sono portato anche qui a concludere che le reazioni tensive e glicemiche sono il risultato delle azioni che l'insulina porta direttamente su ciascuno dei due sistemi.

Un aspetto importante rilevato riguarda il fenomeno di ipersensibilità all'insulina che va qui ammesso senz'altro data la frequenza con cui si è presentato negli ipertesi e che ci porta a ricordare altri casi in cui era reperibile una duplice ipersensibilità all'insulina ed all'adrenalina (Bettoni). L'interpretazione di questo duplice fenomeno ancora oscuro è forse riconducibile alla labilità del sistema neuroendocrino negli ipertesi. Si può pensare che già in condizioni statiche il fattore insulina sia notevolmente e continuamente impegnato ad attenuare il quadro offerto dal prevalere del dominio adrenalinico-simpatico riscontrato negli ipertesi; onde, di fronte alla introduzione del farmaco, si scatena quella intensa reazione che abbiamo descritta.

Reazioni glicemica e pressoria all'ergotamina (Ginergen. 1/4 di mmgr. intramuscolare) 21 casi osservati.

Qui abbiamo ottenuto i risultati meno concordi e di più difficile interpretazione.

La curva glicemica da Ginergen si presenta quanto mai varia senza che se ne possa scoprire la vera causa; in alcuni casi netta tendenza iperglicemizzante (Caso 7); in altrettanti casi invece azione ipoglicemizzante di entità pressochè uguale (Caso 11); talvolta infine variazioni poco o appena apprezzabili.

Nell'insieme dunque risultati discordanti e variabili da caso a caso. Preferisco mostrare in tabella due casi a più forte reazione anche se appunto essi non ci offrono alcunchè di tipico.

Anche la *pressione massima* ha un comportamento poco tipico, però forse qui si rileva più netta una maggior tendenza verso l'alto, tendenza che si mantiene anche tardivamente. Qualche volta invece si ha tendenza iniziale verso il basso moderata temporaneamente o definitivamente dallo intervento di rialzi pressorii.

Curve verso l'alto sono in generale riconoscibili anche per la *pressione minima*, sebbene sia questo il tipo di curva più attenuato di quelli fin ora osservati.

In complesso le risultanze offerte dall'uso dell'ergotamina ci lasciano piuttosto perplessi; manca qui quell'uniformità di risultati che abbiamo ottenuto con adrenalina ed insulina.

Bisogna anzitutto notare che il concetto di antagonismo fra adrenalina e Ginergen riconosciuto dalle classiche ricerche dello Rothlin è andato suc-

Variazioni { del polso / della pressione { massima / minima / dalla glicemia } da Ergotamina (Ginergen ½ mmgr. intramuscolare)

		A digiuno	½ ora	1 ora	1 ½ ora	2 ore	2 ½ ore
			dopo iniezione intramuscolare di 0.00025 gr. di Ginergen				
Caso N. 7	Polso	62	60	64	64	58	64
Mo. Angelina, anni 45	Pressione:						
	Mx	185	205	200	230	240	245
	Mn	110	120	120	135	125	145
	Glicemia ‰	1,00	1.53	1.22	1.20	1.00	0.93
Caso N. 11	Polso	69	69	66	66	62	66
Da. Angela, a. 58 .	Pressione:						
	Mx	195	195	210	223	210	218
	Mn	130	140	130	113	110	110
	Glicemia ‰	1,35	1.35		0.82	1.02	1.13

cessivamente incontro a revisione da parte di parecchi autori (Moretti, Bossa, Chiabrera, Bucciardi e Lagrutta ed altri) i quali affermano trattarsi di antagonismo non assoluto ma solo parziale. Non tutte le varie attività dell'adrenalina vengono paralizzate dal Ginergen. Anche negli ipertesi questo antagonismo appare poco evidente.

Di così poco uniforme comportamento tensivo e glicemico di fronte ad un farmaco paralizzante delle terminazioni nervose simpatiche non sappiamo dare nessuna spiegazione plausibile; tanto più che discordanze notate da altri AA. erano dovute all'uso di quantità diverse di farmaco, mentre io ho sempre usato la stessa dose e la stessa via di somministrazione.

Nei confronti dell'insulina e dell'adrenalina che rappresentano degli increti, il Ginergen ha poi l'aspetto proprio di essere un farmaco assolutamente estraneo all'organismo. L'individuo iperteso ha in sè stesso allo stato potenziale un'alta carica di adrenalina e di insulina in equilibrio instabile, come abbiamo dimostrato. È probabile che l'introduzione di Ginergen sia il momento che rompe questo equilibrio; per quanto le mie osservazioni non lo confermino in senso assoluto si può pensare che questo squilibrio avvenga con prevalenza del fattore insulinico almeno in un primo tempo. È anche più probabile però che negli ipertesi il Ginergen agisca più come stimolo generico che specifico.

CONCLUSIONI.

Nell'intento di meglio cogliere le caratteristiche e gli aspetti particolari dell'ipertensione arteriosa, mediante uno studio più completo possibile, in collaborazione con altri colleghi della Clinica, mi sono occupato di saggiare le reazioni glicemiche di fronte alle prove farmacodinamiche eseguite con adrenalina, insulina ed ergotamina ed i loro rapporti con le variazioni tensive.

L'esame dei risultati ci permette di concludere per gli ipertesi come segue:

1) L'adrenalina provoca una reazione tensiva paradossa con caduta dei valori pressorii ed aumento dei valori glicemici meno accentuato e più protratto che di norma.

Non si deve però, in base ai risultati di altre ricerche, parlare di insensibilità.

2) Esiste negli ipertesi un alto grado di sensibilità all'insulina, che provoca abbassamento notevole del livello glicemico e riduzione della tensione, e perciò il reperto di iperglicemia a digiuno negli ipertesi non significa stato prediabetico, nel senso a cui la parola vuole alludere.

Fra ipertensione e diabete non esistono rapporti obbligati.

3) Adrenalina ed insulina si controbilanciano a vicenda, ma per il diverso meccanismo d'azione la prima agisce più sul sistema circolatorio, l'altra sul livello glicemico.

4) L'ergotamina non ha un comportamento netto negli ipertesi.

5) Gli ipertesi appaiono come individui con particolare atteggiamento nervoso-vegetativo a tendenza simpatico-adrenalinica e in condizioni di equilibrio labile, che viene facilmente rotto dagli stimoli più diversi.

6) È evidente negli ipertesi un certo grado di iperglicemia a digiuno. la cui origine non è riferibile alla ipertensione, ma, come questa, dipende da quel fattore primo che dà luogo a tutte le variazioni biologiche e fisicochimiche, a tendenza simpatico-adrenalinica, trovate nell'ipertensione.

È pure più evidente che di norma la variabilità della glicemia a digiuno in giorni diversi.

7) Fra vago e simpatico non esiste un «antagonismo funzionale inesorabile »; esistono invece un tono vagale e un tono simpatico contemporanei e influenzantisi a vicenda.

RIASSUNTO.

L'A., studiando le variazioni glicemiche e pressorie da sostanze farmacodinamiche nell'ipertensione arteriosa, ha rilevato una reazione paradossa all'adrenalina, una notevole sensibilità all'insulina. Conclude confermando in questi ammalati un particolare atteggiamento neuroendocrino a tinta simpatico-adrenalinica, in condizione di equilibrio labile.

BIBLIOGRAFIA.

ANTOGNETTI. *Le ipertensioni arteriose.* Vallardi, 1930.

GREPPI. *L'ipertensione arteriosa come autonoma disfunzione e malattia.* Relazione al XXXVIII Congr. di Med. Int. Pozzi, 1932.

MULLER u. PARRISIUS. *Die Blutdruckkrankheit*, Ed. Enke, Stoccarda, 1932.

PELLISSIER. *Hypertension artérielle solitaire.* Parigi, Masson, 1927.

ROMKS. *Der Blutzucker im alteren Alter, inbesondree bei Hypertonischen Zuständen.* Ac. Med. Scandiv., Supplementum XXXIX.
SANTENOISE. *Pneumogastrique et glandes endocrines.* Parigi, Legrand, 1927.
ZOIA. *Il diabete.* Relaz. XXXVII Congr. di Med. Int., Pozzi, 1931.

BETTONI e DELEONARDI. Ospedale Maggiore, 1932, 9-10.
BILLIGHEIMER. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 136, 1.
BOSSA. Min. Med., 10 ott. 1929.
BREMS. Acta Med. Scand., 1926, Bd. 54, 546.
ID. Ibid., 1929, Bd. 72, 571.
BUCCIANTI e LEVI. Min. Med., 24 nov. 1932.
BUFANO. Rif. Med., 1927, 891.
CASOLO e BARENGO. Clin. Med. Ital., 1933.
CECONI. Rass I. B. I., 1929, 147.
CESA-BIANCHI. Ibid., 1928, 353.
CHIABRERA. Min. Med., 7 aprile 1928.
CSEPAI. W. Arch. f. inn. Med., 1925, 10
CZEZOWSKA e GOERZ. C. R. S. B., 1928, 148.
DANIELOPOLU. W. Arch. f. inn. Med., Bd. 20, 1.
DEICKE e HULSE. D. Arch. f. klin. Med., 1924, Bd. 148, 360.
DIENA e CIPRIANI. Arch. Scienze Med., 1932.
DRESEL. D. Med. Woch., 1919, 35, 955
FALTA. W. Arch. f. inn. Med., 1929, 45.
FÖRSTNER e KAUFMANN. Zeit. f. ges. exper. Med., Bd. 78, 462.
GEORGOPULUS. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 161, 353.
GLEY e KISTHINIOS. C. R. S. B., 1929, 97.
HETENYI e SUMEGI. Klin. Woch., 1924, 5, 188; 1925, 48, 2298.
HOST. Ac. Med. Scand., 1931, Bd. 77, 28.
IWAI e LÖWY. Klin. Woch., 1924, 32, 1440.
JANSEN. D. Arch. f. klin. Med., 1925, Bd. 147, 339.
JOUNG e AUGER. Presse Méd., 1927, 154; C. R. S. B., 1926, 833.
KAUFMANN. Zeit. f. klin. Med., 1924, Bd. 100
KYLIN. Zeit. f. ges. exp. Med., 30 genn. 1930.
KOOPMANN. Endokrinology, 1924, 3.
KUGELMANN. Klin. Woch., 1931. 2, 59.
MARGHERETH. C. e C., 1931, I, 30.
MEO COLOMBO. Fis. e Med., 1930, 12.
MOLINELLI. C. R. S. B., 1926, 1084.
MORACCHINI e HERLITZKA. Arch. Scienze Med., 1928, IX.
MORETTI. Rif. Med., 1927, 982; Boll. Soc. Med. Chir., 1927, III.
NANNINI. Cuore e Circ., 1931, 15, 216.
NORDSTED, NORDGAARD, HESS THAYSEN. Ac. Med. Scand., 1930, Bd. 73, 125.
ORSI e BRAVETTA. Clin. Med. Ital., 1931, 5.
PENATI e BAROFFIO. Arch. Scienze Med., 1932, VII.
RADOSLAW. W. Arch. f. inn. Med., 1924, 8.
RONSISVALLE. Morgagni, 1930, 1167.
ROTHLIN. Rev. Neur., 1926, 6.
SAMMARTINO e LIOTTA. Studium, 1924, 121.
SCOTTI DOUGLAS. Atti Acc. Med. Lomb., vol. XXI, 2.
SEGRE e CANTONI. Ospe. Maggiore, 1932, 9.
SENDRAIL. C. R. S. B., 1928, 1901.
STIRPE. Cuore e Circ., 1930, 447.
SZONDY. Klin Woch., 1925, 29, 1349
TOURNADE e CHABROL. C. R. S. B., 1926, 1199.
VIA. Cuore e Circ., 1931, 381.
VIALE. Rass. I. B. I., 1932, 6.
VOEGELIN. D. Arch. f. klin. Med., 1927, Bd. 156, 178.
WIECHMANN. Ibid., 1928, Bd. 161, 108.
ZORN. Klin. Woch., 1927, 5, 205.
ZUNZ e LABARRE. C. R. S. B., 1927, 1416; 1931, 1241.

III.

Clinica Medica Generale della Università di Genova
diretta dal Prof. N. Pende.

La lipemia a digiuno e la curva lipemica da carico di colesterina nella febbre tifoide.

Dott. Enrico Frola, assistente.

L'insufficienza dei metodi, le scarse conoscenze che hanno dominato fino quasi ad oggi e i dubbi che tuttora sussistono a proposito del metabolismo lipidico hanno certamente contribuito a circoscrivere, quasi esclusivamente alla colesterina totale, le ricerche che gli AA. hanno intraprese per lo studio della lipemia. Solo ultimamente, a poco a poco, anche le altre frazioni si sono imposte alla attenzione degli studiosi e lo studio monografico del Bufano (1) e le ricerche di De Tullio (2), Capra (3), Cassano (4), Caccurri (5), ecc. praticate col micrometodo di Bang-Condorelli hanno chiaramente dimostrato l'importanza della contemporanea valutazione delle singole frazioni non solo come studio del metabolismo lipidico, ma anche come prova della efficienza funzionale degli organi interni.

Le ricerche praticate a questo proposito interessano specialmente le epatopatie [Capra (3), Cassano (4), De Tullio (2)] le nefropatie [De Tullio (2)] le malattie del ricambio [Bufano (6)] le intossicazioni [Caccurri (5), Pignatari (7), ecc.], e nessun contributo è stato ancora portato, almeno per quanto mi risulti, alle infezioni acute nonostante i rapporti fra lipidi e processi di difesa organica e nonostante le alterazioni e le meiopragie dei vari organi interni che, in grado maggiore o minore, si sogliono riscontrare in questi casi.

Ho creduto quindi interessante lo studio della lipemia nelle infezioni acute e, come primo contributo, esporrò in questa nota le ricerche praticate nei tifosi; successivamente è mia intenzione di comunicare anche le altre esperienze, attualmente in corso, nei pneumonici e nei malati di reumatismo articolare acuto per passare poi allo studio della lipemia nelle infezioni e nelle intossicazioni batteriche sperimentali.

Ho voluto iniziare lo studio coi tifosi poichè il tifo mi sembra rappresentare la più classica delle infezioni acute: malattia setticemica, con imponente reazione generale senza sistematica particolare compromissione polmonare o renale, a decorso non troppo breve essa rappresenta certamente una delle più tipiche malattie infettive.

Le ricerche praticate a questo proposito sui lipidi del sangue riguardano quasi esclusivamente la colesterinemia: Chauffard, Laroche e Grigaut (8), Secchi (9), Malerba (10), Signorelli (11), Giani (12), Sisto (13), Dallaria (14), Majolo (15), Corlowski (16), Gavrila e Berardin (17), Simondi (18), Achard e collaboratori (19), ecc., concordemente e costantemente, descrivono un abbassamento del tasso colesterinico nel periodo acuto seguito, verso la metà del secondo settenario [Chauffard (8)] o alla fine del terzo [Secchi (9)], da un progressivo aumento. Il grado della ipocolesterinemia del periodo di

stato sembra subordinato alla gravità della malattia; le complicanze portano a nuovo abbassamento del tasso colesterinemico; l'intensità della reazione ipercolesterinemica della defervescenza e della convalescenza sembra subordinata ad una certa intensità di malattia non in modo assoluto però e solo ad un certo limite poichè le infezioni gravi generalmente non presentano reazione ipercolesterinemica.

Analogo comportamento presenterebbe anche la lecitina (Achard e Yovanovitch (20).

Nessuno studio esiste finora sulle singole frazioni lipidiche sia a digiuno che dopo introduzione di colesterina.

Le presenti ricerche sono state praticate su tifosi degenti nelle corsie della Clinica Medica durante gli anni scolastici 1930-31, 1931-32 e 1932-33. Si tratta di casi che hanno presentato una certa intensità di malattia, esenti da particolari complicanze e con diagnosi accertata sierologicamente e in qualche caso anche batteriologicamente.

Come metodo di dosaggio è stato scelto il micrometodo di Bang-Condorelli adottando le modificazioni suggerite da Bufano. Inutile mi sembra riferire sulla scrupolosa osservazione delle delicatissime manualità inerenti a tale metodo poichè senza di esse il procedimento perde completamente il suo valore.

Per lo studio della iperlipemia provocata ci siamo attenuti al metodo Bufano (1)-Capra (3): somministrazione a digiuno di 4 g. di colesterina sciolti in 200 gr. di latte; con questo metodo noi somministriamo colla colesterina i necessari grassi neutri che debbono servire nel tubo digerente a formare gli acidi grassi necessari per l'assorbimento della colesterina somministrata sotto forma di eteri colesterinici.

PROTOCOLLO.

I. — Albina S., di anni 19. Ammalata da tredici giorni con sintomatologia classica; sierodiagnosi positiva per il tifo 1:500 e per il paratifo B 1:50; emocultura positiva per il bacillo di Eberth; temperature oscillanti fra 38,5 e 40; urine negative.

All'atto del prelievo temp. 39,2.

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,49	0,93	1,40
Eteri colesterinici	1,35	1,44	2,87
Colesterina totale	1,22	1,71	3,95
Grassi neutri	1,20	1,30	1,40
Saponi	0,23	0,42	1,10
Fosfatidi	2,16	1,65	1,80

La paziente il giorno successivo ha cominciato a presentare larghe remissioni termiche fino alla sedicesima giornata poi nuova ripresa e morte in 24ª giornata.

II. — Ines C., di anni 33. Ammalata da dieci giorni con sintomatologia attenuata: non stato tifoso, non roseole, non cefalea; stato febbrile oscillante fra 38 e 39, urine negative. Widal positiva per il tifo 1:250.

(*) Le cifre delle curve rappresentano i gr. di lipidi contenuti in mille di sangue totale.

All'atto del prelievo temp. 39.

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,60	1,00	0,50
Eteri colesterinici	0,98	2,92	1,63
Colesterina totale	1,13	2,58	1,38
Grassi neutri	0,30	0,30	0,48
Saponi	0,82	1,10	1,20
Fosfatidi	2,34	2,25	1,28

In 2ª giornata sono comparse roseole e in 15ª una abbondante enteroraggia; nelle urine tracce di albumina senza risentimento particolare del sedimento. Dopo 28 giorni l'ammalata si è sfebbrata ed è entrata in convalescenza; dopo 9 giorni di apiressia nuovo prelievo:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera . . .	1,70	2,40	0,90	0,40
Eteri colesterinici . . .	2,29	2,48	2,87	4,51
Colesterina totale . . .	2,94	3,74	2,45	2,84
Grassi neutri	0,61	0,52	0,68	0,52
Saponi	1,60	0,81	0,64	1,12
Fosfatidi	2,13	2,65	2,20	2,39

III. — Desolina V., di anni 26, ammalata da dieci giorni con sintomatologia classica, siero reazione positiva 1:100 per il tifo, emocultura positiva per il bacillo di Eberth, urine negative. Temp. 38,9:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,73	0,90	0,83	0,90	0,69
Eteri colesterinici	1,20	1,12	2,00	2,92	2,59
Colesterina totale	1,39	1,51	1,91	2,48	2,09
Grassi neutri	1,06	—	1,34	—	1,42
Saponi	0,73	—	0,48	0,82	1,04
Fosfatidi	2,32	2,38	2,06	1,94	1,98

La temperatura è rimasta elevata fino al 12º giorno; è andata poi lentamente decrescendo fino a raggiungere l'apiressia al 28º giorno.

IV. — Giuseppina M., di anni 20. Tipica infezione tifosa. Ammalata da 8 giorni: emocultura positiva, sierodiagnosi negativa, tracce di albumina nelle urine con molti polinucleati ma senza elementi renali specifici. Temp. 38,6:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera . . .	0,63	0,93	0,39
Eteri colesterinici . . .	2,16	4,20	3,13
Colesterina totale . . .	1,80	3,23	2,09
Grassi neutri	0,46	0,60	0,54
Saponi	1,05	1,32	1,18
Fosfatidi	1,47	1,23	1,32

La paziente ha avuto poi temperature elevate e in 20ª giornata si è avuto l'inizio della defervescenza. Prelievo in 22ª giornata: emocultura negativa, sierodiagnosi positiva per il tifo oltre 1:500, nelle urine tracce di albumina senza elementi renali:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	1,02	0,80	0,78	0,60	1,06
Eteri colesterinici	2,58	2,70	1,80	1,67	1,90
Colesterina totale	2,42	2,26	1,76	1,50	2,09
Grassi neutri	1,24	1,32	1,35	1,64	1,82
Saponi	0,96	1,04	0,98	1,23	1,30
Fostatidi	1,84	—	1,77	1,47	1,92

Al 26° giorno di malattia nuove elevazioni termiche della durata di circa una settimana e poi lento ritorno alla apiressia

Dopo 15 giorni di apiressia urine negative. Temp. 36,2:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,81	1,20	1,12	1,14	1,10
Eteri colesterinici	1,85	1,85	1,10	1,10	1,48
Colesterina totale	1,81	2,20	1,72	1,74	1,90
Grassi neutri	1,12	1,26	0,82	0,93	1,05
Saponi	1,18	—	1,32	1,34	1,42
Fosfatidi	1,97	1,63	1,89	2,30	2,20

V. — Aldo D. C., di anni 24. Tipica infezione tifoide. XIV giornata di malattia. Sierodiagnosi positiva fino a 1:250 per il tifo e 1:100 per il paratifo B, emocultura negativa, nelle urine tracce di albumina con leggero aumento dei globuli bianchi senza elementi renali. Temp. 38,4:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,69	1,14	1,22
Eteri colesterinici	1,22	1,30	1,48
Colesterina totale	1,35	1,85	2,02
Grassi neutri	1,18	1,24	1,38
Saponi	0,88	0,94	1,02
Fosfatidi	1,60	1,39	1,00

Il paziente si è sfebbrato in 32ª giornata; scomparsa dell'albumina, e in 40ª giornata è stato praticato un nuovo prelievo:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,81	0,73	0,73	0,77	0,81
Eteri colesterinici	2,50	2,20	1,30	1,60	1,62
Colesterina totale	2,16	1,92	1,43	1,64	1,69
grassi neutri	1,10	1,18	1,30	1,15	1,40
Saponi	1,12	—	1,24	—	1,32
Fosfatidi	2,73	2,65	2,20	2,32	2,39

VI. — Anna Maria B., di anni 31. Infezione tifosa con scarsa tossiemia e ad evoluzione favorevole. Sierodiagnosi positiva per il tifo 1:250; urine con tracce di albumina senza particolare risentimento microscopico; 12° giorno di malattia. Temp. 38,2:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,73	1,26	1,06	1,96	1,10
Eteri colesterinici	2,20	2,54	2,54	2,90	2,90
Colesterina totale	1,92	2,64	2,44	3,52	2,66
Grassi neutri	0,73	—	0,73	0,65	0,66
Sapini	0,92	—	—	1,06	1,12
Fosfatidi	1,11	—	1,41	—	1,04

Sfebbrata in 20° giorno di malattia, in 10° di convalescenza:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	1,46	1,70	1,18
Eteri colesterinici	2,57	2,32	3,22
Colesterina totale	2,84	2,96	2,92
Grassi neutri	1,20	1,42	1,52
Saponi	0,97	1,14	1,12
Fosfatidi	3,65	3,80	3,40

VII. — Enrico V. Infezione tifosa con roseole, stato tifoso, polso raro, enteroraggie. Widal positiva per il tifo 1:500, emocultura negativa, 18ª giornata di malattia. Temp. 38,6. Spiccata tossiemia

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,39	0,81	0,61	0,73
Eteri colesterinici . . .	1,11	1,94	1,67	1,99
Colesterina totale . . .	0,99	1,86	2,00	1,80
Grassi neutri	0,34	0,82	0,93	1,14
Saponi	0,97	1,20	—	1,42
Fosfatidi	1,68	2,66	2,66	1,80

VIII. — Enrichetta P., di anni 19. Infezione tifosa in 14ª giornata di malattia, tossiemia spiccata. Emocultura positiva. Widal positiva per il tifo 1:100; tracce di albumina nell'urina:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,61	0,93	0,81
Eteri colesterinici	1,29	2,78	1,94
Colesterina totale	1,30	2,43	1,86
Grassi neutri	0.40	1,03	0,93
Saponi	0,41	0,33	0,60
Fosfatidi	1,47	0,93	0,78

La paziente, notevolmente aggravata, è venuta a morte in 22ª giornata.

IX. — Alfredo M., di anni 14. Infezione tifosa; 18ª giornata di malattia; Widal positiva 1:250 per il tifo e 1:50 per i paratifi; nelle urine tracce di albumina. Temp. 38,9:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	1,06	0,85	0,97	0,73	1,00
Eteri colesterinici	2,74	—	2,92	—	2,63
Colesterina totale	2,54	—	2,55	—	2,43
Grassi neutri	1,06	1,14	1,22	1,30	1,10
Saponi	0,42	—	0,94	—	1,04
Fosfatidi	2,39	—	1,77	1,80	1,78

Il decorso della malattia è stato regolare e in 24ª giornata il paziente è diventato apirettico; dopo 10 giorni di convalescenza nuovo prelievo:

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,93	0,93	0,97	1,03	0,61
Eteri colesterinici	2,29	2,39	2,77	—	2,31
Colesterina totale	2,17	1,22	2,47	—	1,87
Grassi neutri	0,97	1,26	1,40	1,14	1,48
Saponi	0,85	1,22	1,34	—	1,52
Fosfatidi	4,60	3,33	2,80	3,33	4,27

X. — Aldo G., di anni 24. Entrato in Clinica in 32° giorno di malattia. Widal positiva 1:500 per il tifo. La prova dell'iperlipemia provocata è stata praticata a convalescenza avanzata (18° giorno di apiressia):

	Prima della somministr. della colester.	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,81	1,22	1,18	1,14	1,03
Eteri colesterinici	2,10	2.31	1,58	1,77	1,94
Colesterina totale	1,97	2,48	2,03	2,09	2,08
Grassi neutri	0,39	0,53	0,39	0,57	0,97
Saponi	0,69	0,85	0,39	0,39	0,65
Fosfatidi	2,22	1,98	2,96	3,06	3,03

XI. — Adisdemona B., di anni 33. Tifo (Widal positiva 1:500), modica tossiemia, urine negative, 32ª giornata di malattia, apiressia (inizio della convalescenza):

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	1,22	1,34	0,97
Eteri colesterinici	4,08	3,37	4,90
Colesterina totale	3,42	3,18	3,62
Grassi neutri	2,12	1,92	2,50
Saponi	0,93	1,02	0,73
Fosfatidi	2,74	2,86	4,30

PERIODO DI STATO.

I. Quadro lipemico a digiuno.

L'esame dei singoli protocolli dimostra una evidente diminuzione della colesterina libera; in un solo caso essa si presenta leggermente aumentata: si tratta però di un ammalato in diciottesima giornata di malattia, sfebbratosi in ventiquattresima giornata, che, probabilmente, era già nel periodo di reazione ipercolesterinemica. In tutti gli altri i valori della colesterina libera sono nettamente inferiori alla norma, sebbene non di molto, oscillando fra gr. 0,60 e 0,73 ‰; due casi molto gravi ed entrambi mortali presentano valori fortemente diminuiti (gr. 0,39; 0,49 ‰).

Gli eteri colesterinici, fatta eccezione di un caso in cui presentano una spiccata diminuzione, hanno un comportamento vario: talora leggermente diminuiti (evenienza la più frequente) e talora leggermente aumentati (specie nei casi a decorso più favorevole).

Gli acidi grassi e i saponi presentano valori che rientrano nella normalità sebbene tendano a mantenersi piuttosto bassi.

I fosfatidi si presentano costantemente diminuiti.

La diminuzione della colesterina, degli eteri colesterinici e dei fosfatidi sembra essere in rapporto più che al periodo di malattia alla gravità della stessa poichè mentre in decima, dodicesima giornata, nei casi di scarsa malignità, si possono avere reperti quasi normali (casi III e V), in diciassettesima giornata, nei casi gravi, si possono avere valori fortemente inferiori alla norma (caso VII). In genere alla diminuzione della colesterina libera fa riscontro quella dei fosfatidi e, in grado meno accentuato, quella degli eteri colesterinici.

Il quadro lipemico medio a digiuno, dedotto dalle esperienze praticate, risulta il seguente:

Colesterina libera	gr	0,66 ‰
Eteri colesterinici . . .	»	1,58 »
Colesterina totale	»	1,51 »
Grassi neutri	»	0,74 »
Saponi	»	0,71 »
Fosfatidi	»	1,84 »

Evidente quindi la diminuzione della colesterina libera, dei fosfatidi e, in grado meno accentuato, degli eteri colesterinici.

Possiamo adunque concludere che il periodo di acuzie del tifo è caratterizzato dalla diminuzione della colesterina libera, degli eteri colesterinici e dei fosfatidi; tale diminuzione sembra essere contemporanea nelle tre frazioni e particolarmente pronunciata a carico della colesterina libera e dei

fosfatidi. I grassi neutri e i saponi non presentano uno speciale comportamento.

II. Curve lipemiche.

Lo studio dei protocolli delle curve lipemiche in seguito a somministrazione di colesterina dimostra quanto segue:

Colesterina libera. — Tendenza marcata all'aumento ora forte, ora lieve, ora transitorio; in qualche caso lieve diminuzione od oscillazione lievissime sul valore iniziale; in qualche altro caso diminuzione dopo transitorio aumento.

Eteri colesterinici. — Costante aumento in genere marcato; in qualche caso solo leggero o transitorio.

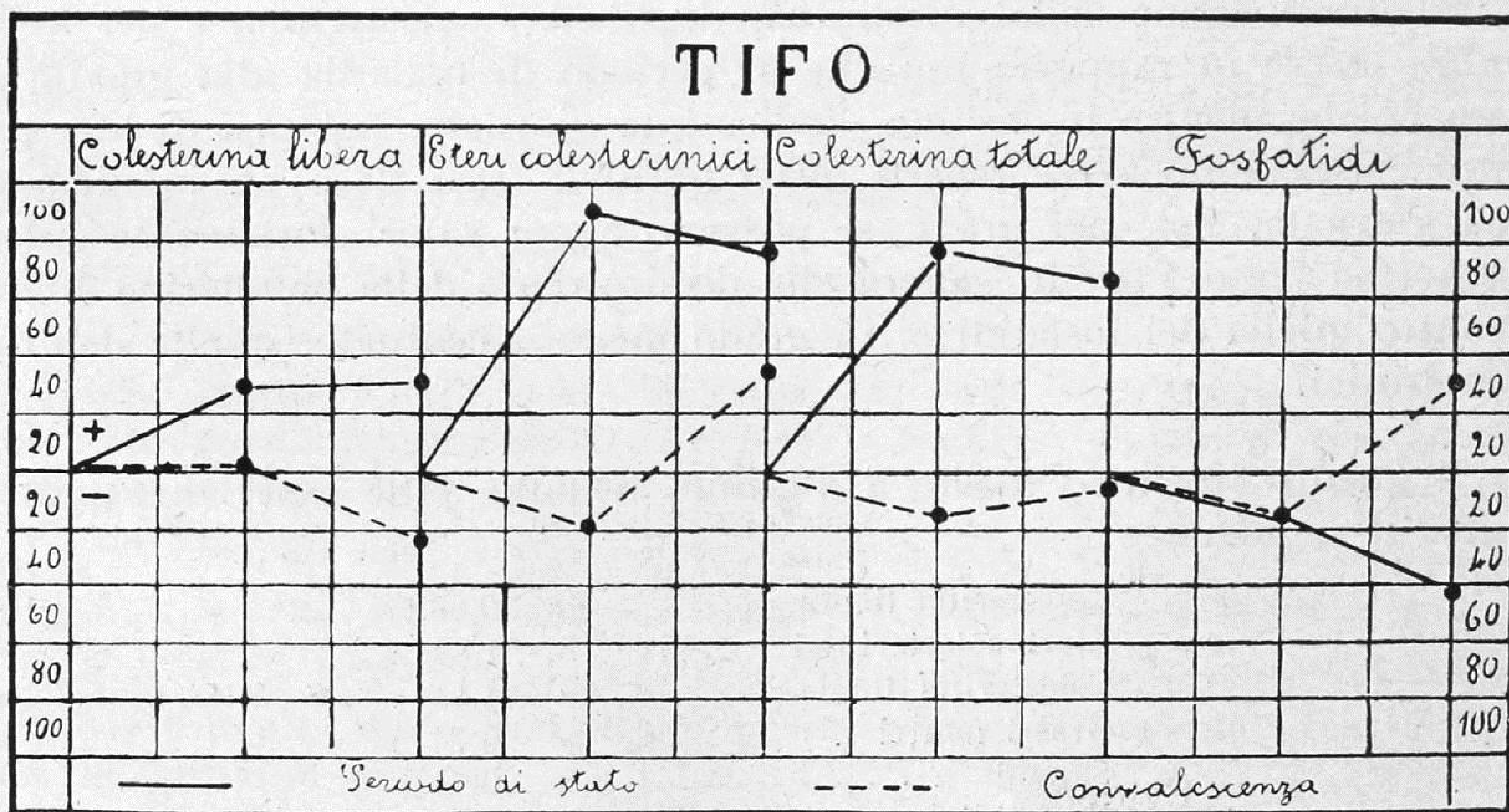
Fosfatidi. — Nella gran parte dei casi diminuiti; in qualche altro transitorio aumento.

Grassi neutri e saponi. — Nessun particolare comportamento.

La curva lipemica media risulta:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	0,66	0,96	0,97
Eteri colesterinici	1,58	2,48	2,35
Colesterina totale . .	1,51	2,28	2,18
Grassi neutri	0,74	0,96	0,99
Saponi	0,71	1,13	1,08
Fosfatidi	1,84	1,70	1,42

Onde aumento della colesterina libera eterificata e diminuzione dei fosfatidi; dopo 4 ore il livello lipemico non ritorna al punto di partenza ma colesterina libera ed eterificata sopra e sotto il punto di partenza (vedi grafica).



CONVALESCENZA.

I. Lipemia a digiuno.

Il confronto dei quadri lipemici della convalescenza con quelli del periodo di stato dimostra, quasi costantemente, un notevole aumento della co-

lesterina libera e degli eteri colesterinici; i valori rispettivi si presentano per lo più leggermente superiori a quelli normali, fatta eccezione di qualche caso, non molto raro, in cui si possono riscontrare valori addirittura raddoppiati.

I grassi neutri e i saponi non presentano nessun particolare comportamento.

I fosfatidi sono per lo più nei limiti della norma.

La media dei valori ottenuti è la seguente (quadro lipemico medio a digiuno):

Colesterina libera	gr.	1,10 ‰
Eteri colesterinici	»	2,52 »
Colesterina totale	»	2,47 »
Grassi neutri	»	1,11 »
Saponi	»	1,04 »
Fosfatidi	»	2,82 »

Nella convalescenza quindi si osserva un modico aumento della colesterina libera e degli eteri colesterinici senza particolari modificazioni nelle altre frazioni.

II. Curve lipemiche.

L'osservazione delle curve lipemiche in seguito a somministrazione di colesterina dimostra quanto segue:

La *colesterina libera* presenta scarse oscillazioni con tendenza all'aumento lieve e temporaneo; al termine delle quattro ore i valori scendono per lo più sotto il livello iniziale.

Gli *eteri colesterinici* presentano un comportamento vario con oscillazioni non molto pronunciate e con tendenza a rimanere per lo più sopra il livello iniziale.

I *Fosfatidi* presentano marcata tendenza all'aumento.

Nulla di notevole a carico dei saponi e grassi neutri.

La curva lipemica media dopo ingestione di colesterina risulta:

	Prima della somministraz. della colesterina	Dopo 2 ore	Dopo 4 ore
Colesterina libera	1,10	1,13	0,87
Eteri colisterinici	2,52	2,33	2,87
Colesterina totale	2,47	2,32	2,41
Grassi neutri	1,11	1,13	1,35
Saponi	1,04	1,01	1,12
Fosfati	2,82	2,67	3,14

onde scarse oscillazioni della colesterina libera, tendenza all'aumento della colesterina libera e dei fosfatidi.

*
* *

A quali conclusioni portano le precedenti risultanze?

Il periodo acuto è caratterizzato, come abbiamo visto, da particolari modificazioni che interessano la colesterina libera, gli eteri colesterinici e i fosfatidi.

A digiuno tutte e tre le frazioni presentano per lo più valori inferiori alla norma; nella prova dell'iperlipemia provocata invece mentre la colesterina e gli eteri subiscono un netto e duraturo aumento i fosfatidi subi-

scono una netta e duratura diminuzione. A quali cause attribuire queste modificazioni?

Soffermiamoci anzitutto sulla diminuzione della colesterina libera e dei fosfatidi. Due sono le cause che, a questo proposito, possono essere messe in discussione: o l'eccesso di fissazione da parte dei tessuti oppure il difetto di produzione da parte del fegato.

L'eccesso di fissazione e di ritenzione da parte dei tessuti di queste due frazioni sembra però doversi escludere in seguito alle ricerche di numerosi AA. che, concordemente, hanno dimostrato nelle infezioni umane e sperimentali una diminuzione del contenuto colesterinico [Chauffard, Grigaut e Laroche (21); Kawamura (22); Babes e Jonnesco (23); Walcker e Hueck (24); Lebel (25); Mazzeo (26), ecc.] e fosfatidico [Kutschera Eickebergen (27)] del surrene e del contenuto colesterinico del fegato, della milza e del rene [Mazzeo (26)].

Rimane quindi il difetto di produzione. Alla stregua delle recenti acquisizioni oggi sappiamo [Bufano (28)] che la colesterina e i fosfatidi sono subordinati alla efficienza funzionale del fegato; a questo organo spetta infatti la proprietà di scindere gli eteri colesterinici, [Thaunhauser (29), Bufano (1)], liberando colesterina e acidi grassi, e di sintetizzare i fosfatidi cogli acidi grassi liberati e con la glicerina e l'acido fosforico che gli provengono dall'intestino [Ciaccio 30)]. Qualunque causa renda difettose queste funzioni provocherà una diminuita colesterino-genesi e fosfatido-sintesi; nelle epatopatie croniche infatti e nelle insufficienze epatiche il quadro lipemico a digiuno è caratterizzato appunto, riguardo alle frazioni in esame, da una diminuzione della colesterina libera e dei fosfatidi [Bufano (1), Capra (3), Cassano (4), Caccurri, (5)].

E la diminuzione degli eteri colesterinici?

Nelle epatopatie croniche anche gli eteri colesterinici, e anzi spiccatamente gli eteri colesterinici, si riscontrano notevolmente diminuiti [Capra (3)]. Però, in questi casi, come fa osservare Bufano (1), tale fatto va attribuito non già al fegato ma bensì piuttosto al difetto di alimentazione e alla meiopragia esterna pancreatica che, in grado maggiore o minore accompagna queste malattie. Ora anche nel nostro caso gli eteri colesterinici appaiono diminuiti ma non già nelle proporzioni riscontrate da Capra nelle epatopatie; mentre infatti in queste ultime sembra prevalere la diminuzione degli eteri colesterinici sulle altre frazioni, nel periodo di stato del tifo, invece sembra prevalere la diminuzione delle altre frazioni (colesterina libera, fosfatidi) sugli eteri colesterinici; si nota cioè in quest'ultimo caso la prevalenza dei segni dell'insufficienza epatica su quelli dovuti a fattori concomitanti.

Anche nelle infezioni acute però si riscontrano quelle cause di ipoalimentazione e di meiopragia pancreatica che possono essere ritenute responsabili della diminuzione degli eteri colesterinici tanto più che questi ultimi sono suscettibili di aumentare, almeno temporaneamente, in seguito alla somministrazione di colesterina (come lo dimostrano le curve lipemiche) ma tali fattori alimentari non debbono essere i soli, specie in quei casi in cui la diminuzione degli eteri colesterinici è particolarmente pronunciata, e probabilmente oltre ad essi deve intervenire anche l'apparato reticolo-endoteliale che tanta importanza assume nelle infezioni.

Sappiamo infatti da un lato quali modificazioni funzionali apportino in detto sistema le infezioni acute e, d'altra parte conosciamo i rapporti che

intercedono fra reticolo-endotelio ed eteri colesterinici e fra reticolo-endotelio e immunità; nulla di improbabile quindi che le modificazioni apportate del processo infettivo su detto sistema siano in parte responsabili della diminuzione degli eteri colesterinici circolanti; il meccanismo per cui possa eventualmente avverarsi un simile fatto è finora del tutto oscuro e potrà essere solo delucidato da ulteriori esperienze.

E le curve lipemiche da somministrazione di colesterina?

L'esame dei protocolli dimostra una suggestiva rassomiglianza con quello che Bufano (1) e Capra (3) hanno descritto negli epatici: l'aumento costituisce appunto il reperto, che caratterizza secondo i predetti AA., l'innetto e duraturo della colesterina e la diminuzione persistente dei fosfatidi sufficienza lipidica del fegato.

CONCLUSIONI.

Se vogliamo quindi giungere ad una *conclusione* dobbiamo ammettere che le modificazioni della lipemia che si riscontrano nel periodo acuto del tifo, sia a digiuno che dopo somministrazione di colesterina, siano principalmente legate alla insufficienza della funzione lipidica del fegato; la diminuzione degli eteri colesterinici a digiuno (per lo più assai lieve) può essere attribuita a difetto di alimentazione e di assorbimento e forse anche al particolare stato di funzionalità in cui si trova, in questi casi, il tessuto reticolo endoteliale.

Che il fegato dei tifosi presenti segni di deficienza funzionale non deve far meraviglia: i lavori di Bufano (31) e di Berretta (32) con la curva aminoacidemica; quelli di Pari e Dalle Ore (33) sulla tolleranza del galattosio, i reperti anatomici, ecc. chiaramente dimostrano la frequenza di deficienze funzionali e di lesioni anatomiche che come si ripercuotono sul metabolismo protidico e glicidico si debbono, a maggior ragione, ripercuotere anche sul metabolismo lipidico.

Questo per il periodo acuto; le fasi ultime della defervescenza e la convalescenza sono caratterizzate, come abbiamo visto, anzitutto (periodo ultimo della defervescenza) da un ritorno alla norma abbastanza rapido e poi (inizio della convalescenza) da una reazione in senso opposto.

La colesterina, gli eteri colesterinici e i fosfatidi vanno rapidamente aumentando fino a raggiungere valori normali e per lo più anche oltrepassandoli (specie per la colesterina libera e per gli eteri colesterinici); dopo un certo tempo però anche la reazione ipercolesterinemica si esaurisce per cedere il posto a condizioni normali.

Il ritorno verso la norma del quadro lipemico prima e la reazione ipercolesterinemica poi, sembrano dover essere attribuiti a quella ripresa generale che, in grado tanto spiccato, si osserva specialmente in questa categoria di infezioni acute. Ad un determinato periodo della malattia cessa lo stato tifoso, si abbassa la temperatura, migliora il polso, subentra l'euforia, l'appetito, l'aumento del peso: cessa in altre parole lo stato tossico sia per esaurimento del processo infettivo che per neutralizzazione da parte dell'organismo e subentra la ripresa funzionale degli organi interni e quindi il ritorno alla norma delle condizioni che da questi dipendono.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato nei tifosi il comportamento del quadro lipemico a digiuno e della curva lipemica in seguito a somministrazione di colesterina.

Il periodo di stato è caratterizzato, a digiuno, da una diminuzione della colesterina libera, degli eteri colesterinici e dei fosfatidi e, in seguito a somministrazione di colesterina, da un aumento persistente della colesterina libera e degli eteri colesterinici e da una diminuzione persistente dei fosfatidi.

La convalescenza è caratterizzata da un rapido ritorno alla norma delle condizioni sopra citate con una lieve reazione ipercolesterinemica.

L'A. interpreta le modificazioni osservate nel periodo acuto prevalentemente come espressione della insufficienza della funzione lipidica del fegato e attribuisce quelle della convalescenza alla esuberante ripresa funzionale che si osserva in questo periodo.

AUTORI CITATI.

1. Bufano. *Fisiopatologia... della lipemia* I. E. S., Milano, 1929.
2. De Tullio. Folia Medica, 1927.
3. Capra. Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1928.
4. Cassano. Minerva Medica, 1928.
5. Caccurri. Folia Medica, 1930.
6. Bufano. Archivio di Pat. e Clin. Medica, 1927.
7. Pignatari. Folia Medica, 1932.
8. Chauffard, Laroche et Grigaut. Soc. de Biologie, 14 gennaio 1911.
9. Secchi. Gazzetta Int. di Med. e Chirurgia, 1913.
10. Malerba. Riforma Medica, 1921.
11. Signorelli. *Colesterinemia.* Firenze, 1915.
12. Giani. *Colesterinemia.* Como, 1917.
13. Sisto. Rivista Ospitaliera, 1920.
14. Dallaria. Sez. Lombarda Soc It. Pediatria, Cremona, 1926.
15. Majolo. Folia Medica, 1920.
16. Corlowski. Pol. Arch Med. Wew., 1923.
17. Gavrila e Berarin. Compt. Ren Soc. Biol., 1928.
18. Simondi. Rivista di Clinica Medica, 1930.
19. Achard, Grigaut, Leblanc et David. Journal Phys. et Path Gén., 1928.
20. Achard e Yovanovitch. Compt. Rend. Soc. Biol., 1924.
21. Chauffard, Grigaut e Laroche. Compt. Rend. Soc. Biol., luglio 1912.
22. Kawamura. In Bufano.
23. Babes e Innesco. In Secchi.
24. Walcker e Hueck. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., Bd. 75.
25. Lebel. In Bufano.
26. Mazzeo. Rassegna di Terapia e Pat. Clinica, 1931.
27. Kutschera Aichbergen. *Ueber Herzschwäche.* Urban, Vienna, 1929.
28. Bufano. *La regolazione vegetativa.* Ed. Fisiologia e Medicina, 1932.
29. Tannhauser. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1923.
30. Ciaccio. Bollettino Soc. It. Biologia Sperimentale, 1926
31. Bufano. Rivista di Clinica Medica, 1928.
32. Berretta. Accademia Medica, 1930
33. Pari e Dalle Ore. La Clinica Medica Italiana, 1912.

RIVISTE SINTETICHE

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
Direttore: Prof. C. GAMNA.

Gli estratti ipofisari

(Conoscenze attuali)

per il dott. ANTONIO ARCHI, aiuto volontario.

PREMESSA.

Le nostre conoscenze sulla complessa funzione della ipofisi, nonostante il numero imponente di lavori che da più parti vengono quasi giornalmente alla luce sulla stampa periodica, sono ancora imprecise, all'infuori di pochi dati sicuri e incontrovertibili. Mentre allo studio della funzione delle altre ghiandole endocrine ha portato un valido contributo l'avere potuto ricavare in condizioni di purezza quasi assoluta gli ormoni specifici (ad es. per la tiroide, per la midollare surrenale e per la parte insulare del pancreas), si direbbe che per l'ipofisi è accaduto quasi l'opposto. Infatti troppo spesso si è preteso in un primo tempo di avere potuto concentrare in un unico prodotto, come la pituitrina, tutti gli ormoni, se non proprio dell'intero organo, per lo meno di una parte cospicua di esso. Poi è subentrato un concetto del tutto opposto, in quanto che si è andati alla ricerca di una suddivisione sempre più fine, sempre più complessa degli ormoni ipofisari in classi e sottoclassi, tendenza contro cui da più parti, a volte anche autorevolissime, si comincia ora a reagire.

Una delle molte cause di questa nostra incertezza dipende dal fatto che ignoriamo a tuttora, almeno parzialmente, le proprietà funzionali possedute dai diversi costituenti anatomo-istologici della ghiandola pituitaria nelle sue differenti porzioni, anche se molte ipotesi sono state avanzate al riguardo.

D'altra parte è nota la discordia di chi, nei tentativi di ablazione parziale sperimentale della ghiandola, oppure nella preparazione degli estratti, ritiene che la pars intermedia venga a formare un tutto inscindibile anatomico e funzionale col lobo posteriore, mentre altri pensano che ciò accade nei riguardi del lobo anteriore.

Certo che, negli ultimi anni, la ghiandola pituitaria, in seguito a numerosi studi dei fisiologi e a non meno preziose considerazioni cliniche e anatomo-patologiche ha perduto un poco dell'importanza esclusiva che le era stata assegnata nello svolgimento di alcune funzioni e nel determinismo di alcuni stati morbosi. Questo specialmente da quando l'attenzione dei fisio-patologi è stata portata anche alle zone limitrofe diencefaliche, specialmente all'ipotalamo, donde il concetto relativamente recente e che tende sempre più ad allargarsi di sistema diecencefalo-ipofisario, di sindromi neuro-ipofisarie, ecc., ecc. Parlare ora di funzioni devolute esclusivamente alla ipofisi, e di malattie dovute a lesione unica di detta ghiandola appare assai più incerto e problematico che per il passato.

Ad ogni modo anche qui bisogna essere guardinghi per non incorrere in esagerazioni di senso opposto. All'ipofisi, ad alcuni ormoni ed estratti ottenuti da essa attraverso una metodica e accurata preparazione, devono riconoscersi certamente alcune funzioni che, se da una parte hanno notevole importanza nell'organismo sano in via di accrescimento ed anche a sviluppo espletato (ormone dell'accrescimento, ormone eccito-sessuale, ecc.), d'altra parte importanza non minore hanno trovato nelle loro applicazioni terapeutiche, fino a costituire in alcuni quadri morbosi una vera e propria terapia di elezione.

Per l'autorevole consiglio del mio maestro prof. Gamna, mi sono indotto a rivedere nella innumerevole produzione scientifica internazionale di questi ultimi anni, i con-

cetti attualmente più diffusi e meno controversi intorno ai differenti ormoni o estratti ipofisari. Molti studiosi, come ho già più sopra accennato, hanno creduto infatti di poter ottenere, sia per il lobo anteriore che per il posteriore, in condizioni di sufficiente purezza i vari ormoni a cui sono devolute azioni diverse sui singoli organi e apparati dell'organismo. Molti di questi sono già entrati nel commercio con nomi già brevettati, a cominciare da case americane e inglesi, seguite poi largamente dagli altri paesi.

Certo che dallo studio delle modificazioni che sull'uomo e sui differenti animali produce l'apporto di tali ormoni è errato o per lo meno prematuro volere assurgere alla completa conoscenza della ipofisi, quasi ricostruendone a ritroso la complessa funzione. Se già da molto tempo è noto quanto sia fallace giudicare della funzione di una ghiandola endocrina sia dalla sua ablazione, sia dall'uso dei suoi estratti, questo vale tanto più per la ghiandola pituitaria. Innumerevoli sono infatti per essa le cause di errore che possono derivare da interpretazione errata o unilaterale dei risultati che si ottengono usandone gli estratti. In primo luogo la stretta sua connessione anatomica e funzione con la regione ipotalamica. In secondo luogo la estrema difficoltà di ottenere separati gli uni dagli altri i differenti ormoni. Poi la diversa azione che questi esercitano a seconda della via di introduzione nell'organismo; ad es. la pituitrina per os ha effetto solamente ecbolico perchè la sostanza ipertensiva viene scomposta dal fegato (Hansen e Burnett), mentre, come risulta dagli studi di Cushing, tale sostanza iniettata nei ventricoli cerebrali ha azione diversa da ciò che accade per la iniezione endovenosa o endomuscolare.

Pure a riguardo delle differenti vie di somministrazione di tali estratti, oltre a quelle già ricordate, accennerò anche al metodo delle polverizzazioni endonasali ed alla introduzione nel naso di batuffoli di cotone imbevuti di qualche ormone ipofisario. Inoltre il modo stesso di preparazione di tali ormoni può a volte essere causa di conclusioni le più diverse e disparate: estratti totali o parziali, ricavati direttamente dalla ghiandola oppure, ottenuti dal sangue, dal liquido cefalo-rachidiano o delle urine, alcalini o acidi, in emulsione, polverizzati, liberati da sostanze istaminosimili, ecc., ecc. si comprende facilmente come possono agire in maniera la più svariata.

Infine, e non certo come ultimo argomento, resta quello dell'animale da esperimento. Per citare subito un dato che convalidi questa asserzione, ricorderò come un estratto di lobo anteriore non agisca sull'ovaio di cavie nella stessa maniera con cui agisce ad es. sui ratti: basandosi appunto anche su questo Aron esprime i suoi dubbi su tale azione specifica eccito-ovarica della preipofisi.

Ciascuno degli argomenti su elencati rapidamente, anzi appena sfiorati, è già sufficiente a rendere scettici o per lo meno perplessi di fronte al problema della elencazione e della classificazione degli ormoni ipofisari. L'esposizione che io ne verrò facendo risente per forza di tutte le incertezze e dubbi che spontaneamente scaturiscono dalle considerazioni su accennate. Mi limiterò pertanto, sia per brevità che per chiarezza, a ricordare solo i dati e gli esperimenti che per autorità dei ricercatori e per rigore di metodo mi sembrano i più attendibili

Divido questa mia esposizione in due grandi gruppi, e cioè estratti di origine anteriore ed estratti di origine posteriore (o per lo meno ritenuti tali): a questi si è aggiunto di recente qualche tentativo di esperienza con estratti della pars intermedia. Per ciascuno dei lobi preferisco, piuttosto che parlare di singoli ormoni, accennare invece a l'azione su un determinato organo o una data funzione. A ciò sono indotto sia da quanto ho detto sopra, e cioè della difficoltà spesso insuperabile di dividere un ormone dall'altro: in secondo luogo dal fatto che ogni ormone che si è creduto di poter isolare in stato di sufficiente purezza, è stato sperimentato su tante altre funzioni e organi, a cominciare da quelle proprie ad altre parti della ghiandola pituitaria, che riesce impossibile una esposizione dettagliata della attività di ciascuno di questi ormoni ritenuti puri.

PARTE I. — Azione degli estratti ed ormoni ottenuti dalla preipofisi.

A) *Azione sull'accrescimento.*

Questa azione si esplica sia sull'accrescimento corporeo così detto totale (aumento del peso, della lunghezza), sia anche su alcune parziali estrinsecazioni di esso (sviluppo osseo e degli annessi cutanei, come peli e unghie).

Come mi sono prefisso, non accennerò per questa e per le altre funzioni ipofisarie

ai numerosi esperimenti che sono stati eseguiti su diverse specie di animali per dimostrare, con ablazioni totali o parziali della ghiandola, la sua azione complessa. Mi limito solo a ricordare ciò che si è ottenuto, adoperando i singoli estratti, nei riguardi di una data funzione, aggiungendo qualche breve nozione di fisiopatologia e qualche indicazione terapeutica per l'uomo.

Secondo Teel e Cushing l'ormone dell'accrescimento sarebbe prodotto dalle cellule eosinofile. Esso, sperimentato sui ratti, ha prodotto aumento di peso e accrescimento sia periostale che encondrale delle ossa (Handelsmann e Gordon, Evans, Cornish e Simpson, Johnson e Hill). Anche la Gianferrari ha fatto una importante osservazione sui girini: questi, mantenuti in acqua dentro piccoli recipienti, ritardano lo sviluppo e l'accrescimento in lunghezza. Un'aggiunta di estratti anteriori fa riprendere l'uno e l'altro, mentre inattivi si dimostrano gli estratti posteriori.

Diversi autori hanno sperimentato su animali ipofisectomizzati (ratti, cani) che avevano subito un ritardo nello sviluppo, il quale riprendeva con l'apporto di sostanze del lobo anteriore (Putnam, Teel e Benedict). Evans, Meyer, Pencharz e Simpson sono riusciti pure ad annullare in questo modo altri effetti della ipofisectomia, e cioè la cachessia e la miastenia. In un cane è stato possibile agli autori di cui sopra provocare gigantismo e cranio acromegalico in seguito a iniezioni protratte per otto mesi.

Questa azione sull'accrescimento va tenuta nettamente distinta da quella sull'apparato sessuale. Infatti, mentre l'ormone sull'accrescimento non ha azione sui genitali (Putnam, ecc.), l'iniezione anche giornaliera di Prolan che, come sarà detto più innanzi, è un ormone preipofisario ad azione eccito-ovarica, è completamente inattiva nei ratti giovani, maschi o femmine, sull'aumento della lunghezza e del peso (Zondek, Botchkareff e Preobrajensky).

Nell'uomo abbiamo diversi quadri morbosi riconducibili in tutto o in parte a una esagerazione o a un difetto di questa azione. Ad esempio nella acromegalia si ha quasi sempre un tumore, o per lo meno una iperplasia (Condorelli) delle cellule eosinofile a cui, come è detto sopra, sarebbe devoluta la produzione dell'ormone dell'accrescimento. Pure a fenomeni di iperpituitarismo anteriore si vogliono collegare la macrosomia e il gigantismo ipofisario, mentre a fenomeni opposti i casi di nanismo ipofisario.

Invece per i ritardi di sviluppo che si hanno nell'infantilismo ipofisario (da distinguersi per molte ragioni del nanismo) come pure per la distrofia adiposo-genitale, è necessario ammettere, accanto a disfunzioni del lobo anteriore, lesioni anatomiche e funzionali delle parti limitrofe del diencefalo.

L'opoterapia di queste forme diverse di ipopituitarismo ha dato scarsi risultati, anche per il fatto della complessità del quadro morboso. Tra tante voci negative, voglio ricordare il dato positivo di Popoff: egli, in un infantile di 17 anni, che da otto anni non era più cresciuto, ottenne in un solo anno un aumento di lunghezza di cm. 12,5 come pure la comparsa della pubertà, adoperando un estratto preipofisario. Anche Falta e Högler col Prähormon favorirono l'accrescimento in due casi di infantilismo, mentre detto preparato riuscì negativo in due casi di eunucoidismo.

B) *Azione sull'apparato sessuale maschile.*

È necessario, per chiarezza, distinguere questa azione da quella che il lobo anteriore svolge sui genitali femminili, come risulterà anche dal seguito della esposizione. Infatti sui differenti animali si sono usati estratti ipofisari dello stesso sesso come pure di sesso opposto.

Gli animali che più sono stati utilizzati per questo scopo sono i ratti nelle differenti età della loro vita. Nei ratti impuberi si ottiene precoce maturazione sessuale e produzione di sperma (Belawenetz), aumento delle mitosi e formazioni di spermiociti e spermidi (Boeters). Gli organi accessori (prostata e vescichette) si ingrossano solo se esistono i testicoli, e quindi non negli animali castrati (Boeters). Nei ratti adulti questo autore ha trovato aumento del tessuto interstiziale e degenerazione degli spermiociti e spermidi: quindi un lungo uso di estratti anteriori conduce in definitiva a una diminuzione della funzione sessuale (Lépine) o addirittura a una sterilità anche di alto grado (Johnson e Hill) con diminuzione di peso dei testicoli. Nei ratti vecchi Jongh e Laqueur ottengono forte ingrossamento dei testicoli e delle vescichette seminali: però in questi animali la spermatogenesi rimaneva inalterata, e proliferava il solo tessuto interstiziale.

Anche nelle oche Schockaert, con estratto anteriore di bovino, ottiene un enorme aumento di peso del testicolo (fino a 35 volte), specialmente a carico dei canali seminiferi, mentre non trova iperplasia delle cellule interstiziali

I diversi autori di cui sopra hanno adoperato per queste ricerche sia estratti ghiandolari, sia sostanze ritenute di origine ipofisaria e ricavate delle urine di gravide. Pare che esista, riguardo agli organi sessuali maschili, un'antitesi funzionale tra i preparati ovarici e quelli della preipofisi. Infatti Jongh e Laqueur con il Menformon (che è un preparato ovarico) hanno visto una diminuzione dello sviluppo dei testicoli e degli organi annessi, mentre gli estratti della preipofisi producono l'effetto opposto. Anzi la diminuzione prodotta dal Menformon può venire annullata dal contemporaneo uso dei secondi.

Altro dato interessante ci è fornito dallo stesso Jongh. Questi, trattando giovani ratti maschi con urine di gravide che ancora non contenevano ormone sessuale femminile di origine ipofisaria, trova un piccolo aumento di volume dei testicoli e uno, assai più cospicuo, delle vescichette: la spermatogenesi rimane quasi immodificata. Detto autore conclude per una precoce e aumentata eliminazione di ormone sessuale maschile, che si originerebbe quindi esso pure dalla ipofisi femminile e che comparirebbe nelle urine gravidiche prima ancora dell'omologo ormone femminile. Vedremo più oltre che vi sono alcuni AA. che ritengono questi ormoni eccito-sessuali di origine non esclusivamente ipofisaria.

Nell'uomo quasi tutte le malattie e le sindromi, in parte già sopra ricordate, dell'ipofisi e del sistema diencefalo-ipofisario si accompagnano a segni evidenti di ipoplasia dei genitali, spcialmente quelle considerate come ipopituitariche, tipica fra queste la distrofia adiposo-genitale di Fröhlich.

Riguardo alla terapia di questo sintomo (per quella di tutto il quadro morboso valgono le riserve fatte più sopra a proposito dei disturbi dell'accrescimento) si possono elencare alcuni buoni risultati. Schapiro ha usato il Prähormon su 26 uomini ipogenitali, di età dai 9 ai 27 anni, tenuti in osservazione per 18 mesi. Ha ottenuto effetti soddisfacenti, specie se la cura era iniziata alla pubertà, sia sulla maturazione dei genitali, sia sulla comparsa dei caratteri secondari: ciò accadeva anche nei criptorchidi.

C) *Azione sull'apparato sessuale femminile.*

È quella che negli ultilmi anni, sia per il suo interesse dottrinale, sia per le applicazioni pratiche che ne sono derivate, ha maggiormente appassionato il campo degli studiosi.

Per quanto fosse nota da tempo l'azione favorevole, eccitatrice, sullo sviluppo morfologico e funzionale degli organi genitali esercitata dalla preipofisi, si deve alla scoperta fatta da Zondek e da Aschheim in una sostanza eccito-sessuale da essi riscontrata nelle urine di gravide ed attribuita a presenza di un ormone preipofisario, tutto il nuovo fervore di studi e di ricerche.

Ma procediamo con ordine, cominciando dall'azione che estratti della preipofisi ed ormoni da questa direttamente ricavati esercitano sugli organi genitali femminili. Teel e Cushing attribuiscono alle cellule basofile la produzione di tale ormone. Sui ratti sviluppati si è riscontrato che esso aumenta l'estro, mentre lo fa comparire in animali giovani (Teel, Putnam e Benedict). A queste modificazioni funzionali si accompagnano anche modificazioni anatomiche del più alto interesse. Con dosi leggere si ottiene sia nei gatti che nei ratti maturazione dei follicoli e conseguente modificazionoe nelle tube mentre con dosi più forti si produce luteinizzazione (Kehl, Courrier, Loeser). Anche, qui, col prolungare eccessivamente l'apporto di tale ormone si finisce col provocare una diminuzione della ovulazione (Loeser) a cui segue, per il grande numero dei corpi lutei, sterilità (Lépine). Raddoppiamento di volume dell'ovaio, con maturazione dei follicoli di Graf, e forte sviluppo dell'utero ottenne pure Watrin innestando nella parete addominale di una cavia impubere l'ipofisi di una cavia sessualmente matura.

Alcuni autori, come Brouha e Simmonet, pensano trattarsi di due ormoni differenti, ma ora si tende a considerare quanto sopra come un effetto di differenza di dose: invero Wiesner e Marshall non sono affatto riusciti a separare il preteso ormone della maturazione follicolare da quello della luteinizzazione.

Ad Aschheim e a Zondek si deve l'importantissima scoperta che ho più sopra ricordato. Non starò a dilungarmi sulle molte considerazioni che spinsero questi due ricercatori a riconoscere nella preipofisi una specie di *primum movens* per ciò che riguarda l'entrata in funzione dell'apparato sessuale femminile nei suoi vari elementi costitutivi. Già da tempo era noto che la preipofisi, durante la gravidanza, entra in una imponente iperfunzione (come è dimostrato anche anatomicamente dal cospicuo aumento del peso di essa per le note modificazioni delle cellule cromofobe): il secreto, col sangue, arriva ai reni e viene eliminato con le urine. In queste compare circa cinque settimane dopo

l'ultima mestruazione. Senza scendere a tutti i dettagli di tecnica per l'esecuzione della prova biologica che Zondek e Aschheim hanno introdotto nella pratica in seguito alle ricerche su accennate, ricorderò come piccole quantità di urine gravidiche inoculate nelle topoline impuberi provochino un triplice ordine di modificazioni:

1) maturazione dei follicoli;
2) iperemia ed emorragie endofollicolari nell'ovaio;
3) formazioni di corpi lutei atresici.

Per una diagnosi esatta di gravidanza occorre non accontentarsi della semplice maturazione dei follicoli, ma ricercare le modificazioni di cui ai numeri 2 e 3.

Questa reazione di Zondek e Aschheim, per la relativa semplicità della tecnica e per essere positiva in una percentuale che si avvicina al 100 % delle donne gravide, non solo è entrata rapidamente nella pratica, ma ha soppiantato tutte le altre reazioni diagnostiche della gravidanza, tanto più complicate e sopratutto tanto più incerte nei risultati.

Tre gravi quesiti si sono presentati quasi subito agli studiosi, dopo la scoperta di Zondek e Aschheim, e cioè se la sostanza eccitatrice della funzione sessuale ricavata dalle urine di gravide è realmente di origine ipofisaria, se essa si trova solo nelle urine oppure anche negli altri liquidi dell'organismo (sangue, liquido cefalo-rachidiano) infine se la si trova solo durante la gravidanza ovvero anche in altre condizioni fisio-patologiche.

Riguardo alla prima di queste considerazioni, mentre tutti si trovano concordi nell'attribuire alla sola preipofisi la produzione dell'ormone che compare nelle urine gravidiche, si elevò in senso, se non proprio contrario, per lo meno pieno di riserve l'autorevole parere di Aron. Questi si basa sopratutto sulla constatazione che l'estratto anteriore dell'ipofisi, esperimentato sulle cavie, non vi produce nelle ovaie le modificazioni più volte accennate: infatti in cavie giovani egli ha riscontrato una stimolazione delle cellule interstiziali, mentre nelle mature lo stimolo si esercita sulle cellule della teca, donde ha origine una atresia dei follicoli: mai si osserva precoce maturazione di questi. Quindi la preipofisi stimola (se mai) la secrezione interna delle cellule della teca: è per lo meno prematuro, secondo Aron, considerarla come il fattore determinante della maturazione follicolare e della luteinizzazione. Inoltre questa sostanza eccito-ovarica si trova, a detta di tale A., solo nelle urine di donne e di cavalle gravide e non delle altre mammifere: egli ritiene che essa sia di origine placentare e non preipofisaria.

Anche Kunischige ritiene sia errato identificare l'ormone eccito-ovarico della preipofisi con quello che si ottiene dalle urine di gravide. Egli afferma che l'apporto di quantità grandi (e qui sta il suo errore) del primo danneggia le ghiandole sessuali, mentre il secondo ne stimola fortemente lo sviluppo.

Nonostante queste riserve oramai si ammette dai più che tale ormone derivi dalla preipofisi, come alcune delle ricerche sperimentali già ricordate e altre che ricorderò più sotto confermano ampiamente.

Problema di non minore importanza è quello che riguarda la presenza di detto ormone non solo durante la gravidanza, ma anche in altre circostanze. Zondek dapprima concluse in senso negativo, e cioè che le urine di uomini e di donne non gravide non presentavano mai positività nella sua reazione. Ma poi si è visto che le cose non procedevano esattamente così. Lo stesso Zondek ne ha dimostrato successivamente la presenza nelle urine femminili durante l'intero ciclo mestruale e poi nell'ultimo stadio del climaterio.

Il Prolan A. (nome brevettato con cui si indica l'ormone della sola maturazione follicolare) compare nelle urine di donne dieci giorni dopo la castrazione per esservi presente per circa un anno: ciò che non accade per il Prolan B. (ormone della luteinizzazione). Il Prolan A. si trova quasi sempre anche nelle urine di donne con tumori maligni della sfera genitale: non sempre lo si trova invece nei tumori benigni dell'apparato sessuale e nei tumori maligni di altra sede; anche in questi casi il Prolam B. è sempre assente (Zondek).

La reazione di Zondek-Ascheim è riuscita positiva (Hirsch Hoffmann) anche in un caso di tumore cerebrale, in due casi di cachessia di dubbia natura ipofisaria e in un caso di acromegalia. Nel primo caso il citato autore pensa a uno stimolo compressivo sulla ipofisi, e nel quarto caso a un aumento delle cellule eosinofile, che potrebbero essere le produttrici della sostanza urinaria. Lo stesso A. ha constatato reazione positiva anche in altre lesioni cerebrali e endocrine, specialmente ipofisarie. Egli conclude avanzando l'ipotesi che la sostanza urinaria non provenga dalla preipofisi, ma che abbia invece azione biologica uguale ad un ormone preipofisario.

Hamburger ha riscontrato reazione di Zondek anche nelle urine di quattro uomini

castrati, mentre è stata negativa in casi di infantilismo e di impotenza (con presenza di testicoli). A Zondek è occorso di trovarla positiva anche in alcuni tumori maligni del testicolo.

Più sopra ho ricordato come Aron affermi la positività della reazione di Zondek-Aschheim nelle sole donne e cavalle gravide. Ehrhardt e Mayer sono invece riusciti a trovarla positiva in mucche, conigiie e ratti femmine durante la gravidanza.

Nonostante tutte queste constatazioni, che pure sono della massima importanza, non è chi non veda come tale reazione mantenga tutto il suo valore nella diagnosi precoce biologica della gravidanza. Le altre malattie in cui essa può riuscire positiva hanno un tale corteo sintomatologico di altra natura, da rendere assai difficile uno scambio diagnostico. Inoltre, come afferma lo stesso Zondek, l'urina della donna gravida contiene ormone preipofisario in quantità mille volte superiore a quello delle altre donne: per di più, per la diagnosi di gravidanza bisogna tenere conto solamente delle reazioni II e III e non della sola I, che è invece l'unica che compare nelle altre malattie su elencate.

Questo ormone preipofisario attivo sui genitali femminili non è stato riscontrato presente nelle sole urine sia della gravida che negli altri casi di cui sopra. La *Trancu Rainer* afferma che l'eliminazione di esso ha luogo anche con la saliva durante l'intera gravidanza. Aronowitsch ha ottenuto reazione di Zondek con liquido cerebro-spinale di gravide, come pure in un caso di fibro-mioma uterino; la reazione fu negativa con liquor di uomini e di donne non gravide.

La presenza di questo ormone eccito-ovarico è stata pure riscontrata nel sangue. Maurizio in otto donne che non avevano positiva la reazione di Zondek, inoculando cmc. 10-15 di siero di sangue di donna gravida, ne ha ottenuto la comparsa in cinque: essa si ottiene anche, in primo grado, dopo uso di estratti ipofisari anteriori.

Di grande interesse sono pure le ricerche di Fluhmann, che ha studiato l'effetto della iniezione di cmc. 5 di siero di donne non gravide sui topolini. Un primo gruppo di donne, con funzione ovarica e ciclo mestruale normali non diede alcuna reazione. Un secondo gruppo di donne con ipofunzione ovarica e con mestruazioni più o meno irregolari (oligomenorrea, transitoria amenorrea) diede pure reazione negativa. Il terzo gruppo (donne castrate chirurgicamente, irradiate, in menopausa) ebbe esito positivo, e così pure il quarto gruppo (casi di iperfunzione ovarica, polimenorrea, ecc.). In tutti questi casi la I reazione era molto più frequente delle altre due.

Naturalmente da tutte queste considerazioni, specie dalle ultime, non bisogna concludere che la funzione ovarica sia sotto il controllo esclusivo della preipofisi. La correlazione interormonale in questo campo deve avere sicuramente un giro più largo e complesso. Del resto l'esperienza clinico-terapeutica ci conforta in questa opinione. Per quanto i preparati preipofisari ad azione eccito-ovarica siano entrati nell'uso piuttosto recentemente, si è già potuto constatare che la loro applicazione in tutti i casi di distunzione ovarica non è sempre stata seguita da quei brillanti successi terapeutici che erano da aspettarsi da tanti probativi risultati sperimentali. Più attivi si sono dimostrati in questi casi i preparati che si basano su di una associazione pluri-ormonale, di cui la migliore è indubbiamente la preipofisario-ovarica.

D) *Azione sulla tiroide.*

Secondo ricerche non più recenti di Richter e Harrower (citati da Pende), la preipofisi eserciterebbe una azione antitiroidea, che inibirebbe parzialmente la funzione della tiroide, e che quindi sarebbe utile nelle tireotossicosi.

Tutte le ricerche successive sia sull'uomo che sugli animali dimostrano invece il contrario. Aron infatti con estratti preipofisari di origine bovina ha ottenuto nelle cavie iperattività tiroidea con aumento del peso e del volume, ipertrofia dell'epitelio e svuotamento quasi completo della sostanza colloide dai follicoli.

Schockaert con 4-8 iniezioni giornaliere di estratti di preipofisi bovina provoca nelle anitre le medesime modificazioni.

Schittenhelm e Eisler hanno adoperato un ormone tireotropo recentemente messo in commercio da una casa tedesca, nei conigli, ratti, gatti e cani, ritrovando in tutti una maggiore attività della ghiandola, e in questi ultimi anche un aumento nel contenuto iodico del sangue. Pure nell'uomo compaiono le stesse modificazioni che si hanno per apporto di materiale tiroideo.

Un'azione tireotropa si ottiene non solo con estratti della preipofisi, ma anche adoperando siero di sangue, urina e liquido cerebrospinale. Aron, Gaulaert e Stahl, inoculando in cavie cmc. 12-15 di siero umano, riscontrarono nella tiroide di detti animali

proliferazione dell'epitelio e modificazioni della sostanza colloide: altrettanto ottennero con siero di cavalli, cani, conigli e ratti, come pure usando urina e liquido cerebrospinale. Ciò sarebbe dovuto, secondo i citati AA. a presenza in questi liquidi organici di un ormone tireotropo di origine preipofisaria: infatti le modificazioni tiroidee ottenute in questo modo sono uguali a quelle che si ottengono adoperando preipofisi fresca. Il sangue ne contiene in quantità maggiori: questa diminuisce nelle nefropatie gravidiche (Hoffmann e Anselmino).

Tale azione tireotropa preipofisaria non si verifica se, contemporaneamente all'apporto di essa in un organismo, si inietta tiroxina. Secondo Aron, Gaulaert e Stahl, l'azione delle preipofisi sulla funzionalità della tiroide nell'uomo non dipende tanto dalla concentrazione di questo ormone tireotropo nel sangue, quanto dal suo rapporto, o meglio dal suo equilibrio con l'ormone tiroideo. A questo proposito tali autori hanno fatto le seguenti importanti constatazioni. Negli ipertiroidei si ha nel sangue una notevole diminuzione dell'ormone preipofisario, mentre questo è aumentato negli ipotiroidei. Se l'alterazione funzionale della tiroide è dovuta a un disturbo della secrezione della preipofisi, l'aumento e la diminuzione di entrambi gli ormoni decorrono paralleli.

Potrebbe pensarsi che esistesse un'analogia, se non addirittura una identità tra l'ormone tireotropo e gli ormoni eccito-sessuale e dell'accrescimento, prodotti essi pure nella preipofisi. Alcuni esperimenti fanno invece pensare che si tratti di azioni distinte. Infatti Aron con forti dosi di siero di ratti, suini, uomini e donne non gravide ottiene in giovani coniglie le note modificazioni della tiroide, mentre nulla si riscontra nell'ovaio. All'opposto l'urina di donne gravide, che provoca nelle ovaie le alterazioni già note, non si mostra sulla tiroide più attiva di quella delle non gravide. Anche Schockaert, Janssen e Loeser hanno riscontrato inattività delle sostanze ricavate dalle urine di gravide sulla tiroide.

Schockaert ha pure voluto sperimentare l'azione tiroidea dell'ormone dell'accrescimento. Questo si mostra più attivo sulla tiroide di quello che non sia l'ormone eccito-ovarico, sempre però in grado minore di quello che non faccia, ad esempio, un centrifugato di una sospensione di preipofisi bovina. L'autore, che ha eseguito anche queste ricerche sulle anitre, propende quindi per una differenza tra tali due azioni ormoniche. Però allo stesso Shockaert si deve una osservazione assai importante, che tenderebbe a mettere fortemente in dubbio se non l'esistenza, per lo meno le specificità di questa azione tireotropa della preipofisi. Egli ha infatti constatato che modificazioni simili sulla struttura e sulla funzionalità della tiroide si ottengono pure praticando ad esempio iniezioni di proteine, sieri, terpeni, ecc. Può però trattarsi di una semplice somiglianza biologica.

E) *Azione sul ricambio basale e sul potere dinamico specifico.*

Sia negli animali da esperimento, sia negli uomini sani o ammalati i risultati delle ricerche di tali azioni non sempre sono concordi. Lee e Gagnon 3-6 ore dopo iniezione intraperitoneale nei ratti di un estratto preipofisario trovano un aumento del ricambio basale del 6-17 %. Questo si abbassa del 12-39 % dopo un trattamento che va dai 15 ai 72 giorni, a base di una iniezione giornaliera. Gli stessi autori hanno esperimentato anche l'azione del solo ormone dell'accrescimento, ottenendo in una piccola parte dei ratti (maschi e femmine) un aumento del ricambio basale, mentre esso è diminuito nel 60 %: gli ormoni eccito-sessuali si sono mostrati invece inattivi. Siebert e Smith con estratti preipofisari acidi e con compresse anteriori Armour trovano nelle cavie un aumento del ricambio basale.

Arvay ha eseguito delle ricerche molto accurate per studiare se le modificazioni del ricambio basale erano dovute a una diretta azione della preipofisi, oppure erano secondarie alle modificazioni ovariche. Con estratti ovarici, in ratti maschi e femmine, egli ha ottenuto, insieme a un tipico estro, un aumento del ricambio basale, come conseguenza dell'azione sulla funzione sessuale. Gli estratti delle preipofisi hanno invece una duplice azione sul ricambio basale. Dapprima essi ne producono un aumento (parallelo all'aumento dell'estro, e dovuto ad aumentata produzione di ormone ovarico, e quindi assente negli animali castrati). Solo nel secondo periodo si osserva la vera azione della preipofisi, quando, in seguito alla luteinizzazione degli ovai, l'estro e l'ovulazione più o meno diminuiscono. Allora si ha una diminuzione del ricambio basale, che non dipende dalla diminuzione dell'estro, perchè si ha anche negli individui castrati: è quindi una proprietà specifica della preipofisi.

Anche nell'uomo tale azione è stata ampiamente studiata. Cortese e Schteingart con

estràtti preipofisari adoperati in 25 tra sani e malati, trovano in 18 un aumento e in 7 una diminuzione. Falta e Högler ottengono col Prähormon una diminuzione del ricambio basale e un aumento della azione dinamica specifica, tanto in casi di aumentato che di diminuito ricambio all'inizio dell'esperienza. Il ritorno alla norma si ha dopo 60-90 minuti. Prähormon e Thyroxin rinforzano reciprocamente la loro azione.

Schapiro negli ipogenitali, pure adoperando il Prähormon, riscontra aumento della diminuita azione dinamica specifica e, per lo più, contemporanea diminuzione del ricambio basale.

La patologia umana sembra mostrarsi non poco in disaccordo con questi risultati. Infatti, ad esempio nella distrofia adiposo-genitale di Fröhlich, si ha in genere una diminuzione del ricambio basale (Corbini) e una più forte diminuzione del valore dinamico specifico degli alimenti (Condorelli). Ma data la frequentissima contemporanea lesione della preipofisi e dei centri diencefalici che tanta importanza hanno sulle varie specie del ricambio, non è possibile ottenere dei quadri puri, da cui si possa trarre una più precisa conclusione.

F) *Altre azioni degli estratti preipofisari.*

Teel e Cushing ritengono che la preipofisi agisca, oltre che sulla tiroide, anche sulle paratiroidi e sulle ghiandole surrenali. Invece iniezioni di estratti preipofisari di bovini determinano una rapida diminuzione del peso del timo, che non si ottiene con estratti di altri organi (Schockaert).

Scheringer, usando il Prähormon in donne sane, non notò alterazioni del ricambio idrico e minerale (calcio, fosforo, cloro) mentre Nitzescu e Benetato trovano abbassamento del tenore in grassi del sangue, specie a carico degli acidi grassi: minore è la diminuzione della colesterina. Secondo La Barre, gli estratti della preipofisi sono inattivi sulla glicemia.

Si parla anche di una azione eccito-diuretica della preipofisi, che si esplicherebbe indipendentemente dall'azione di questa sulla tiroide (la quale ghiandola possiede proprietà diuretiche): tale azione non avrebbe effetto sugli edemi (Micheletti).

PARTE II. — Azione degli estratti ed ormoni ottenuti dalla neuroipofisi.

Se, come già è apparso dalla esposizione precedente, le nostre conoscenze sulla funzione della preipofisi non sempre sono precise, ciò vale a ben maggiore ragione per la neuroipofisi e per le sostanze che da essa provengono.

Intanto qui si ha subito la importantissima questione che riguarda ciò che appartiene al lobo posteriore e ciò che invece è dovuto alla pars intermedia. Essa è ancora insoluta nonostante la ridda di ipotesi che si sono a mano a mano avanzate: ciò dipende in grande parte dalla estrema difficoltà tecnica di dividere tra loro queste due parti della ghiandola pituitaria. Per necessità di cose devo quindi raggruppare in questa seconda parte lo studio di alcune funzioni di cui è ancora incerta la dipendenza dalla pars intermedia oppure dal lobo posteriore.

Altro dato che rende assai difficile uno studio sistematico delle diverse azioni degli estratti postipofisari è lo stretto rapporto che intercede fra questa porzione delle ipofisi ed i centri ipotalamici.

Molte attività, specie sulla complessa funzione del ricambio, che prima si attribuivano alla sola ipofisi, ora invece vengono riconosciute dipendenti dall'azione dei nuclei dell'ipotalamo, sia pure con una influenza di vario genere e natura della ipofisi, sui dettagli della quale non è qui il luogo di intrattenersi.

Il più antico ormone di origine post-ipofisaria che si conosca è la pituitrina. Dirò subito che, più che un ormone solo, si tratta della associazione di numerosi ormoni, per il chè si spiega la complessa azione terapeutica e farmacodinamica di questa sostanza. In genere, attualmente gli studiosi della funzione degli estratti neuroipofisari, o postipofisari che dire si voglia, non ricorrono più all'uso di questa sostanza per la ragione che sopra ho detto. Però di recente il Cushing ne ha voluto studiare l'azione a mezzo della iniezione di essa nei ventricoli cerebrali. Riporto in sintesi i risultati dei suoi studi perchè ancora una volta dimostrano l'importanza della via di somministrazione. Il Cushing aveva già da tempo dimostrato la quasi completa uguaglianza d'azione della pituitrina e della pilocarpina nei ventricoli cerebrali. Entrambe in sostanza agiscono sui centri parasimpatici mesencefalici. Si ha arrossamento diffuso della cute per fenomeni di vasodilatazione, sudorazione abbondante, ipertermia, diminuzione della diuresi, scialorrea, aumentata secrezione lacrimale, iperglicemia, abbassamento del ricambio basale, a volte

anche vomito e dispnea. Il Cushing ripete ancora una volta tutta l'importnza della recettività individuale all'azione della pituitrina.

Premesse queste considerazioni, esaminiamo un poco partitamente le varie azioni degli estratti neuro-ipofisari.

A) *Azione ecbolica.*

È forse quella nota da più tempo, anche per le sue applicazioni pratiche. Anzi l'azione ecbolica, ad esempio su l'utero vergine di cavia, è stata operata da Dale e Laidaw come mezzo per dosare il principio attivo degli estratti che derivano dalla neuroipofisi.

Gli estratti ad azione ecbolica del commercio sono numerosi; ricorderò tra questi l'Oxytocin, il Pitocin, l'Orasthin, ecc. come pure anche gli estratti posteriori totali sul tipo della pituitrina. L'Oxytocin ha una azione sull'utero 13 volte maggiore del Vasopressin (Gaddum), nome questo che si dà all'ormone che agisce sui vasi. Esso ha scarsa azione antidiuretica nel normale, nulla nei casi di diabete insipido (Gargle, Gilligan, Blumgart); nessuna azione esso ha anche sulla pressione (Mautner e Pick).

Goesing e Koster riscontrarono azione ecbolica sull'utero di cavia con liquor suboccipitale di cani normali: l'effetto era minore con liquor di cani parzialmente o del tutto ipofisectomizzati. Ciò può fare pensare a una diffusione dell'ormone ecbolico nel liquor: però gli AA. non escludono in questo la presenza di istamina. Numerose sono le applicazioni che la esistenza di questo principio della neuroipofisi ha trovato nella pratica ostetrico-ginecologica, specie nei casi di inerzia uterina: ma per i dettagli di queste e specialmente per le controindicazioni che bisogna sempre tenere presenti, rimando ai trattati della specialità.

B) *Azione sulla diuresi.*

È senza dubbio quella più complessa esercitata dalla neuroipofisi, quella che ha dato luogo al maggior numero di osservazioni, sia da parte dei fisiologi che dei patologi. Dal fatto che queste osservazioni sono spesso contraddittorie nasce grande parte della nostra incertezza.

Da quando Magnus e Schäfer scoprirono che il lobo posteriore aumentava la diuresi per una azione diretta sui reni, come essi pensavano, è stato tutto un seguito di ricerche cliniche e sperimentali. Dapprima fu constatata solamente una azione diuretica, ma poi si notò che, accanto a questa, gli estratti ipofisari possiedono una azione antidiuretica sotto molti rispetti più spiccata, o per lo meno di più pratica constatazione, della prima. Quando si pensava ad una origine puramente ipofisaria del diabete insipido, vi fu chi volle (riporto da Condorelli) trovare nello squilibrio antagonistico di queste due azioni la causa di tale malattia. Attribuendo al lobo posteriore la produzione dell'ormone eccitodiuretico, si pensò ad una iperfunzione di esso, mentre altri sostennero una teoria del tutto opposta, e cioè che la causa del diabete insipido fosse da ricercarsi in un difetto di secrezione, da parte del lobo medio, di un ormone antidiuretico. Questa seconda ipotesi parve trovare appoggio nell'azione terapeutica della pituitrina, considerata quale una terapia ormonale sostitutiva. Le attuali conoscenze sul sistema diencefalo-ipofisario e sulla sua patologia hanno fatto giustizia, almeno in gran parte, di entrambe le ipotesi.

Per spiegare questa apparente contraddizione tra azione diuretica e antidiuretica di ormoni della stessa provenienza, si pensò anche a una loro azione così detta difasica, che in un primo tempo avrebbe eccitato, in un secondo tempo inibito la diuresi. Anche questa teoria non è quasi più sostenuta. Maggiore importanza se mai ha un'altra ipotesi che fa dipendere la diversa risposta all'azione ormonale dalle condizioni dell'individuo o almeno dei suoi reni, al momento della ricerca. È noto ad esempio che l'azione antidiuretica nell'uomo viene inibita durante il sonno fisiologico (Rietti), mentre negli animali narcotizzati gli estratti ipofisari posteriori esercitano azione diuretica (Bugbee e Kamm). Pende afferma nel suo trattato che nell'uomo, se questi era in precedenza oligurico, si osserva lieve poliuria, mentre nell'uomo poliurico quasi sempre si constata un effetto antidiuretico degli estratti neuro-ipofisari. Non minore importanza ha la proprietà di fissazione a livello dei tessuti (vedi oltre). Ad ogni modo molti interrogativi dobbiamo ancora porci riguardo questa azione sulla diuresi. Si tratta di un solo ormone che agisce differentemente a seconda della dose o della recettività sia individuale, sia piuttosto renale del soggetto, oppure di due ormoni diversi? Ammessa questa seconda ipotesi, quale è dei due ormoni quello che normalmente nell'uomo ha azione predominante? E esso, o sono essi analoghi o indipendenti dagli altri ormoni post-ipofisari

ad azione sull'apparato vascolare? Questioni tutte assai complesse a cui solo parzialmente si può rispondere con l'esame delle recenti ricerche cliniche e sperimentali.

Tra queste, cito subito quelle di Atwell che allargano ancora più il campo delle ipotesi. Egli ha constatato che nei conigli iniezioni endovenose di pars tuberalis di ipofisi bovina provocano una diuresi diversa da quella che si ha con estratti di lobo posteriore pèr la mancanza di una contemporanea ipertensione e per l'assenza di un periodo di latenza di 3-5 minuti, con completa anuria.

Attualmente, per ciò che riguarda la azione antidiuretica, si propende a credere che essa sia dovuta allo stesso ormone che agisce sul sistema vascolare. Infatti Gargle, Gilligan e Blumgart col Vasopressin (ormone ad azione vasocostrittrice e ipertensiva) trovano in quattro individui normali diminuzione di un litro nell'urina di 5 o 6 ore, mentre più modesti risultati si hanno con l'Oxytocin, già ricordato a proposito della azione ecbolica. Il Vasopressin, sempre a quanto riferiscono gli stessi AA. diminuì la poliuria e la sete in due casi di diabete insipido, su cui il secondo riuscì inefficace. Anche Hjort, Mautner e Pick affermano l'azione antidiuretica dell'ormone post-ipofisario ipertensivo.

Hemingway e Peterson hanno sperimentato il Pitressin (vasocostrittore ed ipertensivo) e il Pitocin (ecbolico), entrambi di origine post-ipofisaria, su un preparato sperimentale di cuore-polmoni-reni. Entrambi sono antidiuretici (il primo venti volte più del secondo, dal chè si ricava come l'azione antidiuretica sia parallela a quella ipertensiva), ed aumentano la concentrazione dei cloruri urinari. Nel vivente gli stessi AA. riscontrarono la medesima azione: la eliminazione idrica è pure ritardata se prima della iniezione si fa bere un litro d'acqua al paziente, pure in questo caso avendosi aumento della concentrazione dei cloruri. Anche questi ricercatori propendono per l'identità del l'ormone antidiuretico con il vaso-costrittore-ipertensivo.

Draper invece è d'idea opposta: egli anzi comincia col dire che l'azione antidiuretica del Vasopressin è solo metà più forte di quella dell'Oxytocin. Egli, avendo riscontrato che nella separazione della sostanza ecbolica dalla ipertensiva si trova una forte differenza nel rapporto $\frac{\textit{azione ipertensiva}}{\textit{azione diuretica}}$ ritiene che l'azione sulla diuresi debba attribuirsi a un terzo ormone posteriore, da distinguersi dagli altri due.

Qual'è il meccanismo d'azione dell'ormone post-ipofisario antidiuretico? Quesito anche questo assai dibattuto e su cui i pareri non ancora accennano a una certa concordia.

Hoff e Verner, per il fatto che la diminuzione della diuresi da pituitrina manca nel sonno e in certe malattie del cervello (ad es. i tumori), ammettono un centro ipotalamico di diminuzione della diuresi su cui agirebbe la pituitrina. Questo centro esplicherebbe la sua azione sui tessuti e non sui reni. Un idrocentro cerebrale era stato ammesso anche da Molitor e da Pick. Ora però si propende da alcuni ad ammettere che il meccanismo antidiuretico si eserciti a livello dei reni stessi senza dover ricorrere a pensare a un'azione indiretta attraverso i nervi renali. Infatti in reni di conigli enervati l'azione antidiuretica della pituitrina non si modifica. Kurose attribuisce tale azione a una vasocostrizione renale, mentre Poulsson ritiene che con la pituitrina non diminuisca la quantità dell'urina filtrata attraverso i glomeruli, ma che invece ne aumenti il riassorbimento a livello dei tubuli. Starling pensa che l'azione antidiuretica non si accompagni a alterazioni della circolazione sanguigna renale. Gedda e Chiesa tendono pure ad escludere un aumento della capacità di ritenzione dei tessuti, pensando a un'azione diretta sui reni. Non meno autorevolmente sostenuta è anche l'altra ipotesi secondo cui il meccanismo dell'azione antidiuretica degli estratti post-ipofisari deve ricercarsi a livello dei tessuti, nel senso che tali estratti aumenterebbero la capacità di fissazione dell'acqua nei tessuti stessi (Labbé, Veil, ecc.). A un disturbo di tale potere di fissazione tissulare si vuole accostare una delle ipotesi attualmente più accreditate sulla patogenesi della poliuria insipida.

Gli estratti posteriori diminuiscono non solo la eliminazione d'acqua, ma per lo più anche del K e del P, mentre in media aumenta la eliminazione del Na e del Cl. La percentuale urinaria dei quattro joni è aumentata (Gollwitzer e Meier). Questi AA. ritengono che la diminuita diuresi idrica e la diuresi del Na e del Cl dipendano da azione diretta degli estratti posteriori sui reni, mentre per la diminuzione del K e del P essi ammettono un'azione sui tessuti. Quest'ultimo fenomeno però non è stato riscontrato da D'Antona e Crosetti nella nostra Clinica

Come ho già accennato sopra, a un disturbo di questa complessa azione sulla diuresi

del lobo posteriore, si volle in passato attribuire la patogenesi del diabete insipido e anche di certe forme di poliuria, e di oliguria così dette costituzionali. Ora però questi quadri diversi si ricollegano più giustamente a una lesione del sistema diencefalo-ipofisario. Ad ogni modo la pituitrina, oppure qualche altro degli estratti post-ipofisari su ricordati (specialmente quelli ad azione vaso-costrittrice-ipertensiva) non hanno perduto affatto il loro valore nella terapia del diabete insipido, anche se per questa si è ricorso ad altre vie (insulina, diuretici mercuriali, ecc.). Non è consentito dall'indole di questo lavoro di entrare in una lunga discussione se l'azione di tali estratti sia un'azione ormonale sostitutiva o una semplice azione farmaco-dinamica. E nemmeno scenderò a dettagli di tecnica, ricordando solo come in genere non si ricorra ad iniezioni endovenose, ma invece a iniezioni sottocutanee, oppure a instillazioni nasali e a introduzione nel naso di cotone imbevuto di pituitrina. La via orale si è sempre mostrata inattiva, anche per dosi di 360 U. V. (Isaac e Siegel).

Prima di chiudere questi cenni su l'azione sulla diuresi della neuroipofisi, voglio brevemente riferire su una ricerca da me eseguita recentemente in un caso di diabete insipido degente nella Clinica. Dopo avere escluso in questo la etiologia luetica, ho voluto ricercare se nel liquor di tale ammalato fosse presente una qualche sostanza che avesse azione sulla diuresi: questo, s'intende, prima d'iniziare ogni trattamento terapeutico. Per questa ricerca, prelevata sterilmente una discreta quantità di liquido cefalo-rachidiano, lo ho iniettato in due volte endovena a una convalescente che mai aveva presentato alterazioni a carico della eliminazione delle urine. Non ho riscontrato in questa, nè subito nè a distanza, nessuna modificazione nella diuresi. Si tratta di un caso solo, troppo poco per assurgere a considerazioni di indole generale: tuttavia ho creduto non inutile farne menzione.

C) *Azione sull'apparato cardiovascolare.*

Essa si esplica con modificazioni del ritmo cardiaco, con vasocostrizione, con ipertensione, e, secondo alcuni, anche con ipotensione. Che estratti di lobo posteriore provochino un aumento della pressione anteriore per diffusa vasocostrizione periferica e che d'altra parte, si verifichi per la loro azione un rallentamento del ritmo cardiaco, è noto da tempo.

Esaminando un poco più particolarmente l'azione sulla pressione, si osserva che essa è efficace solo alla prima iniezione dell'estratto, mentre una seconda riesce inattiva. Questa ipertensione, e così pure la vasocostrizione che ne è la causa, sono assai diverse dai corrispondenti fenomeni prodotti dall'adrenalina. L'azione ipertensiva di questa è maggiore, ma meno durevole di quello che si riscontra per gli estratti postipofisari. Inoltre l'adrenalina e la pituitrina, se hanno in comune il fenomeno della vasocostrizione periferica, in altri distretti vasali possiedono azione contraria. Infatti l'adrenalina dilata le coronarie, che sono contratte dalla pituitrina: mentre questa è vasocostrittrice nei reni, l'adrenalina vi produce vasodilatazione, favorendo (Kurose) la filtrazione glomerulare per cui è controindicata nel diabete insipido.

All'ormone ipertensivo è stato dato da Kamm il nome di Vasopressin, mentre, come già ho detto, lo stesso A. dà il nome di Oxytocin all'ormone ecbolico. Draper però ritiene che tale ormone ipertensivo non sia separabile da quello che agisce sulla diuresi: ma di questo lato del problema ho già parlato sopra.

L'azione ipertensiva del vasopressin è molto più forte di quella dell'oxytocin: venticinque volte secondo Gaddum, cento volte a detta di Draper. L'azione sulla diuresi decorre parallela a quella vasocostrittrice-ipertensiva (Gaddum). Sul ritmo cardiaco è noto già da tempo l'effetto bradicardico determinato dagli estratti della neuroipofisi: esso può venire preceduto (Claude, Porak e Routier) da una momentanea accelerazione del ritmo. Si ritiene che la bradicardia dipenda da una diretta azione sul vago, come stanno a dimostrare le ricerche di Bacq e Dworkin. Essi hanno riscontrato che l'azione bradicardica di un ormone ipertensivo (pitressin) non si modifica dopo estirpazione del simpatico, a vaghi intatti. Invece, se si recidono questi, il pitressin abbassa l'aumentata frequenza del polso, però non fino alla norma. Queste esperienze furono condotte su gatti normali: sul cuore isolato di questi mammiferi il pitressin provoca tachicardia con lento ritorno alla norma. Quindi, secondo gli AA. citati, per ciò che riguarda la frequenza del ritmo cardiaco, il Pitressin agisce essenzialmente sui nervi del cuore.

Accanto a questa azione ipertensiva alcuni studiosi ritengono che la neuroipofisi possieda anche una azione ipotensiva (Geiling e altri). Gaddum ha riscontrato che l'oxytocin ha effetto ipotensivo solo su pressioni inizialmente elevate: ciò non sarebbe dovuto

a presenza di istamina. Gruber invece ritiene il contrario. Egli ha notato che una prima iniezione endovenosa di vasopressin in cani normali è ipotensiva, mentre le successive sono inattive: ne attribuisce la causa a presenza di istamina. Nei cani in narcosi ha ottenuto ipertensione, mentre l'oxytocin (endovena) ha mostrato azione incostante sulla pressione, che ora si eleva ora si abbassa.

Alla presenza in circolo in quantità superiore alla norma di sostanze postipofisarie ad azione ipertensiva ed antidiuretica è collegata una recente ipotesi sulla patogenesi della eclampsia e delle nefropatie gravidiche, specialmente sostenuta da Hoffmann e Anselmino. Essi hanno riscontrato che nelle su ricordate malattie, se la pressione supera i mm. 180, si ritrova in circolo un aumento dell'ormone ipertensivo, constatabile anche nel sangue ultrafiltrato. L'azione di questo sulla pressione è del tutto uguale a quella che si ha per il componente ipertensivo del lobo posteriore, sia per la durata dell'effetto che per la minore efficacia di una seconda iniezione. Ancora più aumentato nel sangue periferico, sempre nelle medesime malattie, si trova l'ormone antidiuretico, specie se vi sono edemi. In casi gravi esso si trova in proporzione di 5-8 U. V., per un litro di sangue, mentre scende a valori di 2-3 U. V. nei casi leggeri. Gli AA. hanno sempre riscontrato parallelismo fra la gravità dei quadri morbosi e la presenza in circolo di ormoni della neuroipofisi, aventi questa duplice azione ipertensiva e antidiuretica. A ciò si accompagna pure, sempre per l'aumento di sostanze post-ipofisarie nel sangue, un'alterazione dell'equilibrio jonico. Per ciò gli AA. propendono per considerare le nefropatie gravidiche e sopratutto l'eclampsia, come dovute a una pituito-tossicosi, espressione analoga a quella più vecchia di tireo-tossicosi.

D) *Azione sul ricambio degli idrati di carbonio.*

Anche questo capitolo presenta alcuni lati oscuri, spesso anzi contraditttori, sia per ciò che riguarda l'azione stessa degli estratti post-ipofisari su questa parte del ricambio, sia per i riferimenti tra clinica, anatomia patologica e ricerche sperimentali.

Tanto nell'uomo che negli animali, gli estratti della neuro-ipofisi provocano sintomi di diminuita tolleranza per i carboidrati, caratterizzati da iperglicemia e glicosuria. Labbè, Blotner e Velhagen hanno riscontrato questo fenomeno nei conigli. Nitzescu, Ramneantu e La Barre nei cani. Labbè ha trovato anche nell'uomo sano e nel diabetico un aumento della glicemia, però in grado minore che negli animali.

Questa azione degli estratti post-ipofisari sulla glicemia ha alcune proprietà caratteristiche. Tale iperglicemia è di minore durata e di più rapido ritorno alla norma di quello che non sia la iperglicemia adrenalinica (Blotner). Se si inocula il sangue di animali che hanno avuto una iniezione di pituitrina ad altri animali in condizioni normali, si osserva in questi ipoglicemia, mentre. facendo la medesima prova con l'adrenalina, si ha iperglicemia. Blotner, che ha fatto queste interessanti osservazioni, ritiene che il primo fenomeno sia dovuto ad un rapido aumento della insulina circolante, come fenomeno di compenso alla iperglicemia da pituitrina, per cui, quando si fa la trasfusione di sangue, l'azione dell'insulina predomina già su quella della pituitrina.

Nitzescu e Ramneantu hanno osservato che nel cane, in condizioni normali, la glicemia arteriosa supera la venosa La pituitrina aumenta entrambi i valori, però con inversione del loro rapporto, perchè, in antagonismo con l'insulina, la pituitrina provoca una mobilitazione periferica dei carboidrati, specie dai muscoli.

Le ricerche su citate di Blotner farebbero pensare ad una autonomia della iperglicemia da pituitrina da una azione iperglicemizzante dell'adrenalina. Altri ricercatori invece ritengono essere vero il contrario, adducendo numerose esperienze probative della loro tesi.

La Barre ha notato che in cani surrenalectomizzati la pituitrina ha azione ipoglicemica. Fritz, sperimentando in conigli, cavie e ratti, conferma l'asserzione di La Barre, e cioè che, togliendo a questi animali le surrenali, gli estratti post-ipofisari non aumentano la glicemia. Egli esprime l'ipotesi che ciò dipenda dal fatto che la causa della iperglicemia ipofisaria sia dovuta a una mobilitazione adrenalinica ottenuta per via simpatica. Questo meccanismo viene pure provato dalle ricerche di Bacq e di Dworkin, che hanno constatato un minore effetto del Pitressin sulla glicemia in gatti simpatectomizzati nel confronto dei normali. Che poi la pituitrina provochi delle modificazioni nelle ghiandole surrenali, è asserito da Nikolaeff: egli con una soluzione di pituitrina in liquido di Ringer ha osservato dapprima una dilatazione e poi una costrizione nei vasi dei surreni: a ciò si accompagnava una ipersecrezione ormonica. Il fenomeno era evidente anche a diluizioni fortissime.

Dei vari estratti post-ipofisari, ha azione più potente sulla glicemia il Vasopressin (Eddy e Geiling); a questo segue la pituitrina, e infine l'oxytocin, che però ha effetto più duraturo.

In contrasto con le osservazioni su citate, stanno i reperti di Silver e Mislowitzer. Essi hanno studiato l'effetto di alcuni estratti ottenuti dalla neuro-ipofisi in casi di iperglicemia adrenalinica. Tutti hanno mostrato azione ipoglicemica, l'Orasthin e la pituitrina più che il Tonephin. Da questa differenza nella intensità dell'effetto, gli AA. non vogliono concludere anche per una differenza qualitativa: solo ritengono che la separazione degli estratti posteriori in Tonephin e Orasthin sia incompleta, oppure che entrambe le sostanze contengano un principio comune che abbassa la curva iperglicemica adrenalinica.

Nella patologia della ipofisi si può dire che non esista malattia in cui non si verifichino alterazioni nel ricambio degli idrati di carbonio. Ora però, anche per questi, si tende ad attribuirne la causa a lesioni concomitanti dei centri e dei nuclei dell'ipotalamo, su cui non posso dilungarmi. In genere (riassumo da Corbini che sulla base di ricerche condotte nella nostra Clinica si è diffusamente occupato dell'argomento) nelle sindromi ritenute iperpituitariche si ha una diminuzione della tolleranza per i carboidrati, con iperglicemia e glicosuria: ad esempio nella acromegalia. Nei quadri morbosi che si riferiscono a fenomeni di ipopituitarismo (sindrome di Frölich, nanismo, diabete insipido, cachessia di Simmonds) si osserva in genere il fatto opposto. Però l'una e l'altra serie di fenomeni sono quanto mai incostanti, per di più come sopra ho detto, riconducibili in genere a più complesse lesioni di tutto il sistema diencefalo-ipofisario.

Quest'azione degli estratti posteriori ipofisari sulla glicemia non ha trovato, per ovvie ragioni, applicazioni nella terapia.

Velhagen accenna alla possibilità di vincere con essa la ipoglicemia post-insulinica ma, dato che questo fenomeno si combatte tanto più facilmente con mezzi più semplici, credo che nessuno vi sia mai ricorso nella pratica.

E) *Azione sulla muscolatura liscia.*

Ritengo opportuno trattare questa azione della neuroipofisi separatamente da quella ecbolica, anche se l'utero è un organo a muscolatura liscia. Infatti molti AA. sono propensi a credere che l'effetto ecbolico dipenda in gran parte da una stimolazione della innervazione autonoma dell'utero, mentre diverso sarebbe il meccanismo di azione sui restanti organi a muscolatura liscia. Anche Kaufmann si pronunzia decisamente per una diversità delle due azioni.

Questo autore ha riscontrato che il duodeno e il digiuno dei conigli sono quasi insensibili agli estratti post-ipofisari, mentre l'ileo reagisce con un aumento del tono e del ritmo anche a fortissime diluizioni. Bugbee, Kamm e Gaddum hanno constatato il medesimo effetto, che, secondo Gaddum, si eserciterebbe anche nel crasso.

Non il solo intestino viene influenzato dagli estratti posteriori. Kalk e Schöndube hanno descritto un'azione consimile sulla cistifellea e sulle vie biliari in individui sani, in cui si produce un rapido svuotamento del contenuto di questi organi. Le loro ricerche sono state confermate da studi successivi di Adlesberg e Noothoven van Goor.

Rothmann e Jacoby hanno osservato una accelerazione dei movimenti dell'uretere: azione analoga tali estratti esercitano sulla vescica. Sullo sfintere pupillare, per la loro azione opposta in questo all'adrenalina, si ha miosi e sulla muscolatura bronchiale costrizione. Di questi estratti il più attivo è il Vasopressin (Hjort): l'oxytocin è quasi inattivo (Gaddum). Tali proprietà di eccitazione della muscolatura liscia hanno trovato applicazioni nella pratica, sia per aumentare la peristalsi intestinale, specie in casi di meteorismo postoperatorio (Bandler) sia per combattere la paralisi vescicale. Mickailoff (citato da Pende) ha adoperato estratti posteriori anche in casi di incontinenza urinaria, per la loro azione eccitante sullo sfintere della vescica.

Jacoby è riuscito a svuotare nella stessa maniera, le vie urinarie dal loro contenuto patologico.

Infine l'azione stimolatrice sulla cistifellea e sulle vie biliari serve per ottenerne lo svuotamento del contenuto, riscontrato a mezzo della sonda duodenale (Kalk e Schöndube). Di recente tale azione sulla muscolatura delle vie biliari è stata utilizzata per tentare di differenziare gli itteri da occlusione da quelli cosiddetti epato-cellulari. Ciò partendo dal principio che nei primi la bile escreta per azione degli estratti postipofisari trovando occluse le vie biliari, è costretta ad entrare in circolo, aumentando la concentrazione bilirubinemica del sangue, il chè non accade negli altri itteri.

Insieme all'azione su accennata sulla muscolatura liscia, voglio accennare a ricerche

recenti di Testolin. Egli partendo dall'opinione assai diffusa che sostanze istamino-simili siano contenute nel lobo posteriore, ha voluto studiare l'effetto di estratti di questo sulla secrezione gastrica, riscontrandovi aumento dell'acido cloridrico libero e dell'acidità totale. Vi è quindi, a suo parere, per lo meno una somiglianza biologica fra queste sostanze.

F) *Azione sul ricambio basale.*

Esso è stato trovato per lo più aumentato, ed al suo aumento si attribuisce il grave decadimento generale che si osserva in animali trattati troppo a lungo con estratti post-ipofisari. Il ricambio basale subisce un aumento con iniezioni sottocutanee di pituitrina, e specialmente di vasopressin, massime alla fine della prima ora: l'oxytocin non ha tale azione (Nitzescu e Gavrila). Con le iniezioni endovenose si aumenta pure modicamente il quoziente respiratorio.

Però ricerche successive di altri autori riconoscono un'azione sul ricambio basale anche dell'ormone ecbolico. Himwich e Haynes hanno sperimentato il Pitocin dopo un digiuno di 24 ore, ottenendo un aumento del metabolismo basale del 33 per cento. Ugualmente agisce la pituitrina, mentre il pitressin quando non è inattivo, tende se mai a diminuirlo.

Castex e Schteingart, con dosi di 10 o meglio di 20 U. V. di Pitressin o di Pitocin, riscontrano pure un aumento del ricambio basale: più attivo, secondo essi, è il Pitocin.

G) *Azione sul sangue e sulla crasi sanguigna.*

Sugli elementi morfologici di questo in un primo tempo si osserva eritrocitosi e leucopenia (Falta, Bertelli, Schweeger, citati da Pende) mentre successivamente si ha diminuzione degli eritrociti e leucociti. Pende non ha riscontrato una azione stimolante sulla emopoiesi ammessa da altri ricercatori. Recenti ricerche, tuttora inedite, condotte da Contini nella nostra Clinica in alcuni ammalati di endocrinopatie non hanno dimostrato, sotto l'azione di estratti ipofisari, modificazioni sensibili a carico della serie bianca, sia come numero che come formula.

Più studiate sono le modificazioni della composizione chimica del sangue sotto l'effetto degli estratti ipofisari posteriori. Alle modificazioni della glicemia ho già ampiamente accennato.

Maehlig e Robert trovano nei conigli un aumento della colesterinemia nel 85 % dei casi, mentre essa diminuisce nel 10 % e resta invariata nel 5 %. Tali autori mettono questo fenomeno in relazione coi rapporti esistenti tra ipofisi da un lato, surrenali e tessuto mesenchimale dall'altro. Raab parla invece di una diminuzione dei lipoidi sanguigni, e così pure Nitzescu e Benetato, specie adoperando il Pitressen.

Bischoff e Lang non constatano modificazioni del tasso colesterinemico nemmeno dopo l'uso di forti dosi di Pitressin. Anche George afferma che la pituitrina e gli altri estratti della neuroipofisi non modificano il tenore dei lipoidi del sangue.

La calcemia, immodificata per azione del Pitocin (5-10 U. V.), viene abbassata dall'uso di 10-20 U. V. di Pitressin (Urechia, Groze e Retezeanu). La lipemia, specie il contenuto in acidi grassi, è abbassata nei cani a digiuno per azione del Pitressin e in grado minore del Pitocin (Nitzescu e Benetato).

Questi autori trovano un aumento del fosforo inorganico, specie con iniezioni endovenose di Pitressin, che è meno attivo sottocute. Il Pitocin ha un'azione più debole e solo endovena. Con questa asserzione contrasta quanto riferiscono Urechia, Groze e Retezeanu che in una metà dei casi, usando il Pitocin, riscontrano aumento del P nel sangue, che invece rimane immodificato per azione del Pitressin. Riguardo ai fosfatidi, Raab li trova abbassati nel siero dopo uso di pituitrina, mentre il Pitressin e il Pitocin sono meno attivi.

Nakazava, con iniezioni sottocute di pituitrina in dose di $cm.^3$ 0,3-0,6 per kg. di peso, riscontra diminuzione dell'azoto residuo del sangue.

L'acido lattico è stato trovato in aumento in cani anestetizzati, per uso di pituitrina e di Pitressin, da Himwich e Fazikas, come pure da Bischoff e Lang: questi ultimi invece non hanno osservato alterazioni nel contenuto in amino-acidi.

Anche sulla coagulazione del sangue si hanno delle modificazioni. Già Boye e Weil l'avevano trovata aumentata in vitro. Nitzescu pure riscontra aumento della coagulabilità e diminuzione del tempo di coagulazione in cani tenuti a digiuno. Il risultato è leggermente più rapido usando gli estratti posteriori endovena, invece che sottocute.

La Barre e Patalano affermano che la pituitrina accelera la coagulazione del sangue

tre volte di più del Pitressin e del Pitocin. Essi anzi ritengono che, purificando gli estratti di lobo posteriore da queste due sostanze, si possa ottenere un estratto con possibilità di impiego terapeutico.

H) *Altre azioni degli estratti post-ipofisari.*

Nota da tempo è una stimolazione che tali estratti esercitano sulla secrezione lattea così detta azione galactagoga. Essa è stata riscontrata tanto negli animali che nella donna, e consiste (riporto da Pende) non solo in un aumento della quantità totale del latte, ma anche in un aumento del suo contenuto in grassi.

Hofstätter e Pal hanno dimostrato una diminuzione della secrezione tiroidea specialmente in casi di così detto ipertiroidismo.

La Barre, in base a ricerche sui cani, afferma che gli estratti del lobo posteriore stimolano la secrezione insulinica da parte del pancreas.

PARTE III. — Azione degli estratti ed ormoni ottenuti dalla pars intermedia.

Tanto nelle considerazioni generali premesse a questo lavoro, quanto in quello che ho riportato prima di iniziare la discussione per ciò che riguarda il lobo posteriore, ho insistito sulla estrema difficoltà di distinguere quanto appartiene funzionalmente alla pars intermedia dai lobi finitimi, particolarmente dal posteriore. Questa difficoltà, incontrata dapprima nei tentativi di estirpazione parziale della ipofisi, è risultata altrettanto grande nella preparazione dei singoli ormoni parziali, di cui ho più sopra parlato.

La più grande discordia regna quindi sulle proprietà degli ormoni originati dalla pars intermedia, anche per il fatto che da molti si ritiene che tali ormoni attraversino il lobo posteriore, donde una nuova difficoltà per considerarli nella loro purezza. Non mi addentro quindi in una discussione che mi porterebbe troppo lontano senza giungere a risultati conclusivi.

Solo voglio accennare a recenti ricerche di Zondek e Krohn, che affermano di avere isolato dalla pars intermedia un ormone attivo sulla pigmentazione, a cui essi hanno dato il nome di Intermedin. Tale ormone favorisce nella rana l'espansione dei melanofori. In alcuni pesci (*Phoxinus laevis*, *Gastreus*, ecc.) esso produce precoce comparsa del così detto — abito di nozze — anche questo per l'espandersi degli eritrofori. Tale reazione compare dopo mezz'ora, e dura circa quattro ore. Essa è specifica sul *Phoxinus laevis*, perchè le modificazioni dei melanofori negli altri pesci e nella rana possono venire determinate pure da altre sostanze.

CONCLUSIONE

Prima di riassumere quello che sopra ho scritto sui vari fenomeni che, per effetto di diversi estratti ipofisari, si sono osservati negli animali, come pure nell'uomo e nella donna normali o in condizioni patologiche, ritengo necesario, anzi indispensabile ribadire ancora una volta due concetti su cui già mi sono espresso fino dall'inizio.

1°. È assai prudente, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non parlare di altrettanti ormoni per quanti effetti sperimentali e clinico-terapeutici si sono riscontrati in questi studi. È molto più opportuno parlare più genericamente di azioni svolte dai diversi preparati, lasciando, almeno in una parte dei casi, impregiudicata la questione se si tratti di uno o più ormoni capaci di sostenerle.

2°. È arduo, per non dire impossibile, pretendere, dalla somma degli effetti osservati con l'uso di estratti ipofisari sulle varie funzionalità, pretendere di ricostruire a ritroso tutta la complessa funzione della ghiandola pituitaria.

Dal lobo anteriore si sono ricavate sostanze aventi le seguenti proprietà:

1) *di favorire lo sviluppo corporeo*, sia considerato in toto, sia avuto riguardo al solo accrescimento scheletrico;

2) *di determinare modificazioni morfologiche e funzionali negli apparati sessuali maschile e femminile.* Nel maschio si ha precoce maturazione sessuale e produzione di sperma se si tratta di soggetti giovani. Negli adulti e nei vecchi prevale la proliferazione del tessuto interstiziale. In tutti si ha aumento di volume dei testicoli e degli organi accessori (prostata, vescichette). Nelle femmine si determina con dosi leggere maturazione dei follicoli, e con dosi più forti formazione dei corpi lutei. Le donne gravide come pure le donne in altri stati fisiologici (ciclo mestruale, ultima fase del climaterio) e patologici (specie tumori maligni dell'apparato genitale) eliminano con le urine questa sostanza

ad azione eccito-sessuale: essa si trova anche nel sangue, nel liquido cerebro-spinale e nella saliva.

Tanto nei maschi che nelle femmine l'uso prolungato di queste sostanze conduce alla sterilità;

3) *di favorire lo sviluppo e la funzionalità della tiroide*, che aumenta di volume e presenta proliferazione dell'epitelio e rapido svuotamento della sostanza colloidale: anche il contenuto jodico del sangue è aumentato;

4) più incerte sono altre azioni, che sono state ricercate con l'uso di estratti anteriori. Il ricambio basale e l'azione dinamica specifica si sono mostrati ora aumentati, ora diminuiti, senza che sia possibile fissarne una norma costante. Pare non vi siano invece alterazioni del ricambio minerale e idrico, anche se ora si comincia ad accennare ad una azione diuretica.

Dai lobi medio e posteriore (che, per ragioni già ampiamente enumerate è indispensabile unire insieme in una trattazione come questa) si sono ricavati estratti che hanno dimostrato:

1) *un'azione ecbolica sull'utero;*

2) *un'azione complessa sulla diuresi ad effetto tanto diuretico che antidiuretico.* La diversità dell'azione sembra, almeno in parte, in rapporto con le condizioni precedenti dell'individuo in esame e particolarmente con la sua funzionalità renale e col suo potere di fissazione a livello dei tessuti. Si ritiene che la sostanza attiva sulla diuresi sia identica alla sostanza seguente;

3) *un'azione vasocostrittrice e ipertensiva* diversa da quella dell'adrenalina: ad essa si accompagna un effetto bradicardico sul ritmo cardiaco. La pretesa azione ipotensiva pare in rapporto alla presenza di impurità;

4) *un'azione sul ricambio dei carboidrati*, che si esplica con una iperglicemia e glicosuria in dipendenza, almeno secondo alcuni, di una mobilitazione periferica di adrenalina per via simpatica;

5) *un'azione eccitante sulla muscolatura liscia* sia dell'apparato gastro-enterico, che di quello urinario;

6) *un aumento del ricambio basale;*

7) *alcune modificazioni della crasi sanguigna*, e cioè diminuzione della lipemia, della calcemia, e dell'azoto residuo, e aumento del fosforo. Più incerti sono i risultati sulla colesterinemia, mentre vi è diminuzione del tempo di coagulazione;

8) *un'azione galactagoga;*

9) *un'azione sul pigmento*, che sembra più propria della pars intermedia.

Per ciò che riguarda le applicazioni terapeutiche che possono trarsi da quanto sopra è detto, mi sono già intrattenuto nei singoli capitoli della trattazione. Riassumendo, ricorderò per il lobo anteriore l'azione dei suoi estratti, del resto assai incerta ed aleatoria, nelle sindromi così dette ipopituitariche che più spesso sono dovute a più complesse lesioni neuro-ipofisarie (nanismo, infantilismo, distrofia adiposo-genitale, ecc.), il che rende ancora più problematico il loro effetto terapeutico. Ad ogni modo in questi difetti dello sviluppo corporeo in toto, si fa uso sopratutto di estratti plurighiandolari. Migliori risultati si hanno con tali estratti anteriori in casi di ipogenitalismo. L'azione di essi nei casi di disfunzione ovarica è meno sicura: è sempre meglio associarvi, ad esempio, gli ormoni follicolari dell'ovaio.

Gli estratti del lobo posteriore sono usati ancora con molto successo per la loro azione ecbolica specialmente nei casi di inerzia uterina. Anche per la cura del diabete insipido essi vengono largamente adoperati insieme alle altre cure (operatoria, röntgenologica, antiluetica, ecc.). L'azione eccitante sulla muscolatura liscia è stata utilizzata per lo svuotamento del contenuto normale o più spesso patologico delle vie urinarie e biliari, da sola o associata a un precedente trattamento spasmolitico. Minori o addirittura nulle applicazioni hanno trovato le altre proprietà degli estratti posteriori.

BIBLIOGRAFIA

Abel. Journal of Pharmac., 49-139.
Adlesberg ecc. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1928, 401.
Aron. C. r. Soc. Biol., Paris, 102-682
Id. Ibid., 106 pag., 609-1044-1046.
Id. Ibid., 108-25.
Aron, Caulaert e Stahl, Ibid., 107-64.

ARONOWITSCH. Endocrinology, 7-113.
ARVAY. Biochem. Z., 237-199.
ATWELL. Proc. of the Soc. of exp. Biol. a. Med., 24-9
BELAWENETZ. Virchows Arch., 274-585.
BLOTNER e FITZ. Journ. of clin. investig., 5-1.
BOETERS. Virchows Arch., 280-215.
BOTCHAREFF ecc. Endocrin., 14-164.
BUGBEE e KAMM. Ibid., 12-671.
BÜNGELER e EHRHARDT. Kl. Woch., 1931-593.
CARLSON. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 27-777.
CASTEX e SCHTEINGART. C. R. Soc. Biol., Paris, 100-121.
ID. ID. Ibid., 105-116.
COLLIN. Ibid,, 100-107.
COLOMBI. Boll. Soc. it. Biol. sper., 5-726.
CORBINI. Arch. Sc. med., 1932, 5.
COURRIER e KELL. C. R. Soc. Biol., Paris, 100-711.
CREW e WIESNER. Brit. med. Journ., 1930, 777.
CUSHING. Proc. Nat. Read. U.S.A., 17, pagg. 163-171-178-239.
D'ANTONA e CORBINI. Arch. Soc. Med., 1929, 12.
D'ANTONA e CROSETTI. Arch. Pat. e Cl. Med., 1929.
DRAPER. Americ. Journ. of Phys., 80-1.
ID. Ibid., 89-273.
EHRHARDT e MAYER. Zbl. Gynäk., 1930, 2949.
EVANS *ecc*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27-101.
ID. Science (N. Y.) 1932, 442.
FALTA e HÖGLER. Vehr. dtsch inn Med., 1930, 64.
ID. Kl. Woch., 1930 1807.
FLUHMANN. Endocrin., 15-177.
FRITZ. Magyar orvosi Arch., 29-1.
ID. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys., 220-1.
GADDUM. Journal of Physiol., 65-434.
GARGLE ecc. New England Journ. of Med., 198-4.
GAULAERT. C. R. Soc. Biol., Paris, 106-607.
GEDDA e CHIESA. Giorn. Acc. Med., Torino, 94-324.
GOESING e KOSTER. Z. exper. Med., 65-163.
GEILING e EDDY. Proc. Soc. exper. Biol., a. Med., 26-146.
GIANFERRARI. Boll. Soc. it. sper.. 5-1138.
GOLLWITZER-MEIER. Z. exper. Med., 62-97.
HAMBURGER. Ugeskr. Laeg., 1931, 27.
HANDELSMAN ecc. Journ. of Pharmac., 38-349.
HANSEN ecc. Univ. Calif. Publ. Phys. 7-197.
HEMINGWAY ecc. Journ. of Physiol., 68-238.
HEWITT. Biochemic. Journ., 23-718.
HIMWICH ecc. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 27-815.
HIRSCH HOFFMAN. Klin. Woch., 1932, 94.
HJORT. Endocrinol., 12-496.
HOFF e WERNER. Naunyn Schmied. Arch., 125-140.
HOFFMANN e ANSELMINO. Klin. Wock. 1931, 1438 e 1442.
ID. ID. Arch. Gynäk., 147, pagg. 597-604-652.
ISAAC e SIEGEL. Klin. Woch.. 1929, 1700.
JACOBY. Dtsch. med. Woch., 53-39.
JANSSEN e LOESER. Naunyn Schmied. Arch., 163-517.
JOHSON e HILL. Endocrinology, 14-400.
JONGH. Pflügers Arch., 226-547.
JONGH e LAQUEUR. Ibid., 227-57.
ID. Arch. nèer Phys., 16-84.
KALK e SCHÖNDURE. Klin. Woch., 1926.
KAMM ecc. J. of the Americ. Chem. Soc., 50-2.
KAUFFMANN. Naunyn Schmied. Arch., 120-322.
KUNISCHIGE. Okayama Igakkai Zasshi., 43-1150 e 2217.
KUROSE. Ibid., 39-11 e 41-937.

La barre. C R. Soc. Biol., Paris, 97-32.
Id. Ibid., 104-113.
Id. Arch. intern. Pharmac., 38-409.
La Barre e Patalamo. C. R. Soc. Biol., Paris, 105-472.
Labbé. Ibid., 96-12.
Lee e Gagnon. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 28-16
Id. Endocrin., 14-233.
Lépine. C. R. Soc. Biol., Paris, 106-1136.
Id. Ibid., 107, pagg. 32 e 127.
Loeser. Naunyn Schmied. Arch , 148-377.
Maurizio. Boll. Soc. It. Biol. sper., 6-876.
Mautner e Pick. Z. exper. Med., 68-283.
Moehlig ecc. Amerc. Journ. of Physiol., 80-3
Nikolaeff. Naunyn Schmied. Arch., 140-224.
Id. Russk. fiziol. Z., 12-617.
Nitzescu. C. R. Soc. Biol., Paris, 105-70.
Nitzescu e Benetato. Ibid., 105-67.
Id. Ibid., 103-1359.
Id. Ibid., 107-184.
Nitzescu e Gavrila. Ibid., 102-184.
Nitzescu e Ramneantu. Ibid., 97-27.
Popoff. Endocrin., 9-195.
Poulsson. Klin. Woch., 1930, 1245.
Putnam ecc. Amer. Journ. of phys., 84-1.
Raab. Endocrinology., 14-150.
Reichert. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27-204.
Schapiro. Dtsch. med. Woch., 1930, 1605.
Id. Z. Klin. Med. 114-610.
Schittenhelm e Eisler. Klin Woch., 1932, 1092.
Schockaert. Arch. intern. Pharmac. 41-23.
Id. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29-306.
Id. C. R. Soc. Biol., Paris, 105-226.
Id. Ibid., 108-429.
Siebert e Smith. Amer. Journ. of Phys., 95-396.
Silver ecc. Z. exper. Med., 78-733.
Teel e Cushing. Endocrinology, 6-401.
Id. Ibid., 14-157.
Testolin. Osp. Magg., Milano, 19-529.
Trancu Rainer. Zbl. Gynäk., 1931-1971.
Tuchmann. Naunyn Schmied. Arch., 160-269.
Urechia ecc. C. r. Soc. Biol., Paris, 103-1363.
Vincent ecc. Endocrinoly, 10-6.
Watrin. Bull. Soc. Anatom., 18-540.
Werner Grab. Klin Woch., 1932, 1215
Wiesner e Marshall Journ. exp. Phis., 21-147.
Zondek. Klin. Woch., 1930, pagg. 245-393-679-1027
Id. Ibid., 1932, 2121.
Id. Ibid., 1932, 271.
Zondek e Krohn. Ibid., 1932, 405.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XL Roma, 1° Luglio 1933 - XI Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI.

Direttore: Prof. GIUSEPPE SABATINI.

Sulle individualizzazioni cliniche e sulle direttive di cura riguardanti le forme di reumatismo cronico.

Prof. GIUSEPPE SABATINI.

Il lavoro più arduo, che si presenti in questo moderno periodo di tanti studi singoli e collettivi riguardanti le forme reumatiche, è quello che riguarda la valutazione e l'interpretazione, la nomenclatura e la sistematica nosologica di tutto il vastissimo materiale clinico man mano accumulato e raggruppato appunto sotto il titolo di reumatismo.

Questo tipo di lavoro è, in ogni campo clinico, sempre fondamentale e preliminare; in materia di reumatismo il suo compimento era addirittura divenuto urgente ed indispensabile per la reciproca comprensione.

Chiunque segua il movimento del pensiero e degli studi clinici moderni è perfettamente al corrente dello stato riguardante l'attualità dottrinale e le posizioni cliniche in materia di reumatismi acuti e cronici.

Prospettare riassuntivamente questa materia, dove i dissensi cominciano dall'interpretazione e dal significato, che devono darsi alle stesse parole « reuma » e « reumatismo », non è nemmeno da tentare, tale è l'immensa vastità dell'argomento.

Mi limiterò dunque ad esporre, nel modo più sintetico e chiaro, solo il personale contributo di osservazioni e di idee riguardanti l'individualizzazione clinica delle forme di reumatismo cronico e le conseguenziali deduzioni di terapia.

Per la maggior parte degli autori il capitolo clinico rappresentato dai

reumatismi cronici — reso più confuso, nella sua già molto imprecisa essenza e nella sua ancor più vaga delimitazione, dall'aggiunta del gruppo dei pseudoreumatismi — è costituito da una numerosa serie di semplici quadri nosografici e di più o meno definite forme cliniche, raggruppati sotto uno stesso titolo in base a criteri vari di ravvicinamento o di somiglianza; fra questi criteri il più valido e apparentemente giustificato è in fondo quello derivante dalla identità della sede anatomica delle manifestazioni morbose: le formazioni articolari (1).

Gran parte della confusione che regna in materia di reumatismi cronici è derivata, ed ancor deriva, dalla qualità dei criteri adottati per le riunioni « sub titulo ». Sta di fatto che si è venuto a raggruppare sotto il titolo di reumatismo un materiale clinico così disparato e per molteplici ragioni così eterogeneo e impreciso, da divenire ora impossibile una qualsiasi concordanza di vedute sul suo significato e valore ed a maggior ragione un accordo sul suo ordinamento e la successiva classificazione.

Da questo stato di dissensi e di imprecisioni non si uscirà fino a tanto che — per effetto di nuove conquiste etiologiche, anatomiche o cliniche — non si disporrà di altri criteri per più precisamente penetrare nell'assenza delle malattie cosiddette reumatiche, trovando basi inoppugnabili per tenere insieme o per smembrare od anche per accrescere l'attuale complesso clinico formante i reumatismi cronici.

È innegabile che una sistemazione della materia, sia pure convenzionale e provvisoria, sarebbe oggi necessaria. Ma quanto sia difficile raggiungere un accordo in proposito è risultato nel 2° Congresso internazionale contro il reumatismo, tenuto a Liegi dal 18 al 25 settembre 1930: il dott. Van Breeman (di Amsterdam) incaricato di riferire sulla classificazione delle malattie reumatiche annunciò (*) che erano state presentate per l'esame più di cento proposte di classificazione; e nella discussione, che si svolse su questo argomento, non fu possibile raggiungere l'accordo nemmeno su un tipo temporaneo di classificazione da usare per fini statistici e sociali.

Della sistematica dei reumatismi cronici si sono occupati recentemente e a fondo, in monografie non decisive nel senso da noi oggi perseguito, parecchi autori quali Brauer, Freund, Ceconi, Weissenbach e Françon: questi ultimi hanno messo in evidenza molti dati importanti soprattutto etiologici; ma la polietiologia li ha allontanati dal concetto clinico unitario delle forme e, come logico ed inevitabile corollario, ne è derivato che il capitolo della terapia tracciato da questi autori ha finito per essere un indice enumerativo anzichè un'esposizione ragionata dei mezzi di cura del reumatismo cronico.

---

(1) Certo una delle ragioni più gravi di confusione nosologica risiede nell'aver esteso il nome di reumatismo per indicare malattie extraarticolari, sia a sede nell'apparato locomotore (per es.: le miositi) sia addirittura viscerali, come il « reumatismo » cardiaco, renale, ecc. Le ragioni di queste espressioni sono note: ma esse vanno ormai abbandonate e noi indicheremo, specie a proposito di *reumatismi cronici, le sole forme a sede articolare.*

Per i reumatismi *acuti* le cose possono esser considerate in modo diverso: e se per uno o più germi saranno definitivamente riconosciuti quali cause dei germi, allora anche le localizzazioni extraarticolari prodotte da essi potranno venir chiamate reumatiche, come si indicano col nome di tubercolosi tutte le localizzazioni del bacillo di Koch. Per quanto però forse sarebbe meglio abbandonare anche allora e definitivamente il nome di reumatismo per indicare queste forme acute.

(*) Cfr. *Il Policlinico*, Sez. prat., n. 42, 1930.

Non è possibile, e distoglierebbe dai fini del presente studio, addentrarsi nella disamina delle classificazioni più quotate in materia di reumatismi.

Mi fermerò invece su alcuni concetti di individualizzazione, che han valore per l'applicazione delle direttive terapeutiche.

Il concetto che oggi domina nella letteratura medica dei vari paesi è quello che distingue i reumatismi cronici in *due classi*, per prima tracciate, come è noto, in Germania dallo Strauss e indicate con i nomi rispettivamente di *artriti* e *artrosi*.

Krebs, seguendo gli stessi concetti distingue due classi: reumatidi e reumatosi.

Assmann ricollegandosi con la distinzione di Friedrich Müller distingue le malattie articolari croniche in infiammatorie e non infiammatorie e mette la gotta fra le malattie infiammatorie non infettive.

In Francia Coste, Lacapère, Forestier, Lyon hanno recentemente (1931) con una serie di lavori, distinto nel reumatismo articolare cronico due grandi classi: le *artriti infiammatorie* o semplicemente *artriti* e le *osteo-artropatie atrofiche* o semplicemente *artrosi;* questi autori hanno cercato di precisare dapprima le varie specie di reumatismo cronico articolare e poi di tracciarne la terapia, in base alle conclusioni nosologiche e nosografiche.

Gli inglesi adottano una suddivisione presso a poco analoga (essa fu la maggiormente accetta nel Congresso di Liegi) distinguendo la *rheumatoid artritis* dalla *ostheo-artritis*.

Nichols e Richardson distinguono anch'essi l'artrite proliferativa, che corrisponderebbe alla reumatoide, e la artrite degenerativa, che sarebbe la corrispondente della osteoartrite. In sinonimia con l'artrite reumatoide stanno ancora, secondo la nomenclatura di altri autori, le espressioni di artrite infettiva o artrite atrofica mentre l'osteoartrite è detta anche ipertrofica.

In Italia, fra altri autori, il Ceconi ha con grande lucidità ed acume recentemente trattata la « sistemazione ragionata delle cosidette malattie reumatiche ».

Si può in complesso dire che la divisione delle forme reumatiche croniche in due classi, indicate con le varianti di nomenclatura or ora esposte (2) è quella più generalmente e con maggior favore accettata nel momento attuale in base alle conoscenze in materia.

Esaminiamo ora in breve quali sono i criteri sui quali è stata poggiata questa distinzione.

Essi risultano di ordine *etiologico*, *anatomico*, *clinico*, *radiologico*, *e biologico*.

a) Sotto l'aspetto *etiologico* le *artriti croniche* (o *artritidi*) si ammettono di origine infettiva (3), mentre le *artrosi* non sono di natura infettiva

(2) Adotterò la nomenclatura di « *artriti croniche* » e « *artrosi* » (i sinonimi sono già stati accennati e del resto risultano subito evidenti) perchè mi sembra la più chiara e la più generica; soltanto parlerò di « *artriti croniche* » e non semplicemente di « artriti », perchè questo sostantivo richiama in modo predominante il concetto delle forme *acute*, ciò che potrebbe, a prima impressione, confondere. Ove si volesse evitare di dover aggiungere l'aggettivo « croniche », si dovrebbe parlare di *artritidi*: ma questo vocabolo non mi sembra preferibile e non è neanche facile a pronunciare!

(3) Non sempre è possibile rintracciare o mettere in evidenza questa origine infettiva. Delle infezioni hanno valore tanto le acute (da piogeni, gonococco, tifobacillo ecc.), quanto le croniche (da sifilide, tubercolosi ecc.). Del resto Böttner giustamente osserva

ma nel loro determinismo entrano fattori costituzionali endocrini, metabolici, discrasici, di senescenza, traumatici, statici (viziature), funzionali (muscolari), ecc. Non bisogna però dimenticare la possibilità che il fattore infettivo sia entrato in causa indirettamente, cioè non agendo sull'articolazione ma provocando primitivamente degli stati morbosi generali, da cui la malattia locale articolare, di tipo « artrosi » è poi dipesa.

b) Sotto l'aspetto *anatomico*, seguendo soprattutto le idee di Pribram, di Gudzent, di Timbrell, Fischer (cit. da Coste) *le lesioni delle artriti croniche* devono considerarsi di natura infiammatoria, infiltrativa, proliferativa, e colpiscono prima, ed in modo assai predominante, la sinoviale e dopo, ed in modo assai più blando, le parti cartilaginee; il tessuto di granulazione proviene dalla sinoviale; la infiltrazione rotondo-cellulare si estende anche ai tessuti periarticolari; da queste lesioni infiammatorie, per distruzione ed organizzazione, derivano le fibrosi e le anchilosi; le *lesioni delle artrosi* sono invece di natura quasi esclusivamente degenerativa, iniziano sulla cartilagine e precisamente nella sua parte centrale (formazione di strie e sviluppo di tessuto fibroso) e solo dopo molto tempo si propagano alla parte periferica, che prolifera, e si iperplasizza: modesta è la reazione sinoviale nelle zone vicine alla cartilagine; c'è formazione di osteofiti, condrofiti, corpi liberi articolari, ma non anchilosi (4).

c) Sotto l'aspetto *clinico*, *le artriti croniche* risentono della loro origine infettiva, « portano la marca infiammatoria » e traducono i segni della lesione sinoviale e della propagazione periarticolare: perciò sono ad evoluzione spesso febbrile, sono recidivanti, sono flussionarie ed essudative, hanno gli attributi delle flogosi locali, disturbano lo stato generale, evolvono in tappe successive diverse fino alla anchilosi; *le artrosi* non hanno mai gli attributi della flogosi, hanno al minimo le stigmate della alterazione sinoviale e periarticolare ma esordiscono con alterazioni osteo-cartilaginee fatte da ispessimenti, deformazioni, produzioni osteo-e condrofitiche ed in complesso come indicano Coste e Lacapère, sono « deformanti, compressive, dolorose, scricchiolanti, ma *fredde* (a meno che non si sviluppo per attrito o per corpi liberi una reazione irritativa con o senza idrartrosi), *senza anchilosi*, senza fusione o coalescenza dei capi articolari ».

d) Sotto l'aspetto *radiologico*, le artriti croniche in primo tempo dimostrano scarse lesioni, esistendo solo l'affezione sinoviale, più tardi lasciano riscontrare la reazione ossea infiammatoria (osteopsorosi), quindi la decalcificazione progredisce, l'interlinea articolare tende a scomparire, le superfici ossee si fondono, ma i contorni ossei non si modificano, non compaiono osteofiti e simili, mentre invece si hanno le deformazioni assiali delle ossa; nelle *artrosi* si hanno le deformazioni ossee, gli osteo- e condrofiti, le spine, i becchi, ecc.

e) Sotto l'aspetto *biologico* esisterebbero, specie secondo le affermazioni di Coste e Lacapère, delle diversità di reazioni biologiche nei due gruppi

---

che anche di fronte ad un reperto batterico positivo, non si può dire se la causale determinante una malattia reumatica in discussione debba ascriversi ai batteri stessi o ai loro prodotti di scomposizione o alle loro tossine; e di fronte ad uno stato allergico riscontrato non si può mai stabilire se trattisi di allergia creatasi in una pregressa infezione o in altro modo!

(4) Le limitazioni dei movimenti, quando esistono, dipendono da ostacoli osteofitici e simili.

di reumatismi, soprattutto in rapporto alla reazione di Vernes alla resorcina, ma anche di fronte alla velocità di sedimentazione delle emazie, ecc.

E tra le facili previsioni l'affermare che la sistematica nosografica or ora esposta, pur essendo quella che oggi è più accettata e quindi più universalmente adottata, non costituisce il punto di arrivo della patologia e della clinica dei cosiddetti reumatismi cronici, e forse non costituisce nemmeno temporaneamente una salda base per una sosta sufficientemente lunga di orientamento prima di intraprendere nuovi studi. Troppe divergenze esistono ancora fra gli studiosi circa l'essenza di queste divisioni in classi e circa la possibilità di far rientrare in esse le forme cliniche note; e già le « eccezioni » e le forme di appartenenza indefinita o mista a vari gruppi sono così numerose, da far considerare quest'edificio nosografico già incrinato prima di finire di sorgere.

Da questa fragilità di accordi e di concetti clinici deriva inevitabile il disorientamento nelle indicazioni terapeutiche; poichè il riordinamento classificatore e chiarificatore in materia di reumatismi cronici costituisce la base per istituire una terapia, che non sia più generica e imprecisa e per lo più sintomatica ma che risulti possibilmente individualizzata e — per le singole forme e volta a volta — etiologica, patogenetica o anatomopatologica.

Ed è infatti seguendo i criteri clinici di individualizzazione e classificazione delle varie forme or ora accennate e adattandovi una corrispondente terapia che si sono ottenuti i maggiori progressi in materia di cura dei reumatismi cronici.

In questo senso esporrò ora i risultati di accurate personali osservazioni ed alcuni dati, che ritengo di fondamentale valore per istituire la terapia razionale delle forme morbose costituenti il gruppo dei reumatismi cronici.

A) *Per la cura delle artriti croniche* (5): Partendo dall'idea della loro natura flogistico-infettiva la maggiore attenzione è stata modernamente rivolta verso l'attuazione di cure che valessero a distruggere, nei modi più vari, i germi patogeni sia nella loro sede primitiva di infezione sia nella loro diffusione organica generalizzata.

Con l'affermarsi sempre più dei concetti di *infezione focale* anche a proposito dei reumatismi cronici, la tendenza a sospettare, individualizzare e quindi sopprimere i « foci » è divenuta pratica di primo piano per attuare la terapia più decisiva, cioè l'etiologica. Non intendo entrare qui nell'analisi dell'importanza clinica delle infezioni focali pel determinismo delle artriti *croniche* (poichè riguardo alla genesi delle forme reumatiche *acute*, ed anche in patologia sperimentale, le cose possono considerarsi diversamente), ma posso dire che riguardo ad esse questa ricerca dei « foci » è sempre molto difficile, è spesso dubbia e non ha dato finora, a quanto mi risulta per esperienza diretta e per autorevoli affermazioni di studiosi, benefizi pratici, decisi e incoraggianti: talvolta poi, per opera di fautori troppo entusiasti del concetto di « infezioni focali », individui con reumatismo cronico sono stati sottoposti a terapie torturanti o pericolose e quasi sempre del tutto inutili: asportazione di un grande numero di denti « sospetti », tonsillectomia in età avanzata, prostatectomia, apertura dei seni mascellari, ecc.

(5) Si escludono dalla presente analisi le forme riferibili al reumatismo articolare acuto (poliartrite reumatica) che consideriamo come malattia a parte.

Un largo movimento di fervore ha incontrato l'immunoterapia sia per combattere le infezioni focali sospettate o individualizzate sia per curare una eventuale infezione generale riconosciuta causa dei processi articolari cronici.

Di questa terapia immunizzante quella in forma passiva, cioè per mezzo dei sieri (siero antistreptococcico usato da Small, ecc.) non ha avuto troppo successo; quella attiva, per mezzo dei vaccini, è stata eseguita in svariatissime maniere, sia con autovaccini sia con eterovaccini, sia specifica sia di gruppo, ecc., ed una ormai lunga esperienza personale mi autorizza a dire che la vaccinoterapia merita un posto predominante nella cura delle artriti croniche. In alcuni casi la vaccinoterapia *diretta specifica* è facile, chiara, indiscutibile: l'esempio classico è fornito dalla cura vaccinica specifica del reumatismo cronico gonococcico; in altri casi i germi restano dubbi o indimostrabili e la vaccinoterapia diviene meno sicura.

Non ho visto invece particolari vantaggi dall'uso degli autovaccini ottenuti da germi, in vari modi e per varie strade, coltivati dai soggetti reumatizzanti; in questi è sempre assai difficile scovare il germe causale e non sempre quello coltivato è il veramente patogeno.

Utili invece quasi senza eccezione mi si sono dimostrati gli stok-vaccini dei quali ho usato soprattutto quelli ottenuti con germi ritenuti genericamente responsabili delle affezioni articolari. Questi vaccini si trovano numerosi in commercio: io ho preferibilmente usato il vaccino prodotto in Italia col metodo del Volpino. Con questo vaccino, il quale non dà pressochè mai reazione febbrile (e ciò è importante per l'interpretazione del suo meccanismo di azione) ho ottenuto miglioramenti notevolissimi e talora l'arresto ed anche la regressione della intiera sintomatologia. E quel che è anche notevole è la sua rapida azione analgesica, fino talora ad una vera e definitiva scomparsa dei dolori « reumatici »: effetto invano cercato in alcuni casi usando numerosi rimedi appartenenti alla categoria degli antireumatici e degli antineuralgici.

Queste iniezioni di stock-vaccini ho fatte sempre per periodi lunghi (due o tre settimane): talora le ho ripetute, e spesso per insistente richiesta dei pazienti, più volte nel periodo di pochi mesi.

V'è chi sostiene (ad es. Coste e collaboratori ed anche Fischer) che i vaccini di questo tipo agiscano come proteine eterogenee, e che non vi sarebbe alcuna differenza fra la loro azione e quella di altri fra gli innumeri prodotti proteinoterapici messi a disposizione del clinico per realizzare la terapia proteinica o terapia di choc (Reizkörpertherapie). Orbene io non sono della medesima opinione, in quanto che nella cura delle artriti croniche non ho visto che risultati modestissimi o nulli in seguito alla terapia di choc fatta con metodi e mezzi svariatissimi; e poi queste proteinoterapie aspecifiche sono quasi sempre piretoterapie e determinano veri chocs, ciò che non si determina coi vaccini in questione. Certo che in mancanza di meglio, la *Reizkörpertherapie* può avere i suoi diritti curativi, per quanto io non condivida gli entusiasmi per essa di certa autori (Umber, Assmann) ma piuttosto lo scetticismo di altri (Fischer, ecc.).

Non ho esperienza degli speciali vaccini antistreptococcici e degli autovaccini preparati con sistemi propri dagli inglesi e ancor più dagli americani; so soltanto che essi provocano forti reazioni generali e locali e questo li farebbe rientrare davvero fra la terapia degli chocs.

E sotto questa luce bisogna interpretare, per ammissione degli stessi proponenti e date le violente reazioni generali e focali che produce, anche la cutivaccinazione alle Ponndorf preconizzata da Coste e Lacapère per la cura delle artriti croniche.

Il campo più vasto per la cura del reumatismo cronico rimane però sempre quello dei rimedi farmacologici: la chemioterapia del reumatismo cronico già così estesa, da abbracciare una gran parte della farmacologia coi rimedi di *antireumatici* e *antineuralgici*, si arricchisce quasi quotidianamente di nuove specialità.

Non è possibile portare la disamina sul vecchio e sul nuovo in questa materia, la cui pletorica instabilità è già in un certo senso espressione della inefficacia o infedeltà di tanti rimedi, proposti e usati e poi abbandonati e talvolta ripresi e poi rimessi definitivamente in disuso.

In questa materia accennerò solo e brevemente ad alcuni punti, tralasciando l'analisi del grande armamentario terapeutico antico, moderno o rimodernizzato.

Non c'è che una etiologia di reumatismo cronico la quale richieda senza discussione una chemioterapia specifica: la lue. Tutti gli altri rimedi, vecchi e nuovi, hanno quel valore relativo, che dal disaccordo sul loro uso e dalla loro ciclica fama si può dedurre, per il passato e per il presente.

La chemioterapia antinfettiva, disinfettiva o di « sterilisatio magna » nei confronti delle artriti croniche non ha raggiunto effetti decisi nonostante il numero dei rimedi esperimentati: arsenobenzoli, triplaflavina, gonacrina, septicemina, acido fenico, urotropina, sali di argento, ecc.

Lo jodio, nelle sue più usate forme, è inefficace o è efficace solo per combattere gli stati discrasici fondamentali.

La mia esperienza ha da tempo trovato utili in molte forme di reumatismo cronico le somministrazioni di jodio combinato con l'esametilentetramina (urotropina) e veggo che recentemente nello stesso senso si sono espressi Coste, Forestier e Lacapère affermando che lo jodio metalloidico, i joduri, i jodopeptoni, gli olii jodati non sono capaci di migliorare le artriti croniche e che dei preparati jodici giovano in queste, benchè incostantemente, i jodoalcoilati di urotropina.

Nessun particolare beneficio per la cura diretta delle artriti croniche ho ottenuto dagli svariatissimi preparati di solfo; ed anche in questo la mia ormai lunga esperienza viene a trovarsi d'accordo con le recenti (1931) affermazioni dei surricordati autori francesi, i quali dicono che la terapia solforata è « senza grande interesse » nelle artriti, a meno che non si tratti, in alcune forme, di determinare col solfo degli chocs o una desensibilizzazione dell'organismo.

Non ho alcuna personale esperienza circa i preparati di oro nella cura delle artriti croniche; questa crisoterapia è stata proposta e vantata in Germania da Umber (col solganal) e in Francia dal Forestier (con l'allochrysine).

Un rimedio invece, che mi ha dato costantemente dei risultati soddisfacenti e talora brillantissimi, è l'ergosterina irradiata, che io ho adoperata largamente nella cura sistematica e prolungata sia delle artriti croniche sia delle artrosi e sulla quale ho per la prima volta richiamato l'attenzione in una comunicazione alla Società Sassarese di Scienze Mediche e Naturali (6).

(6) Seduta del 10 marzo 1932.

Non insisto qui sul modo di uso dell'ergosterina irradiata e sulla sua azione nel reumatismo cronico. Ripeto solo che la somministrazione di questa sostanza provoca un notevole miglioramento negli infermi: questo miglioramento si manifesta anzitutto sullo stato generale dei soggetti, i quali dichiarano di sentirsi più forti, agili, vivaci, e nel contempo sulla dolorabilità articolare e sulla funzionalità delle articolazioni; e ciò in maniera non solo sintomatica o transitoria ma spesso permanente.

Beninteso che le alterazioni anatomiche determinate dal reumatismo non scompaiono e non sembrano nemmeno esser modificate dalla vitamina D; ma i dolori articolari cessano spessissimo e la funzione articolare migliora in modo così netto, che sovente gli ammalati ripetono di propria iniziativa la cura ergosterinica.

Conoscendosi l'azione dell'ergosterina irradiata (vitamina D) sul ricambio del calcio e del fosforo e sullo sviluppo e trofismo delle ossa non meraviglia certo questa azione dei preparati ergosterinici nelle forme di reumatismo cronico (per altri particolari illustrativi rimando alla mia comunicazione originale).

Nelle forme di artriti croniche trova spesso utile impiego la opoterapia (endocrinoterapia) e nella pratica sovente me ne sono avvantaggiato assai; ma di questo gruppo di remedi mi riservo di parlar più oltre, a proposito delle artrosi, per le quali essi hanno impiego più diretto e razionale, in quanto esso impiego risulta a contenuto etio-patogenetico.

Non essendo questo uno studio sistematico dei metodi curativi del reumatismo cronico, non mi occupo di rimedi farmacologici, che hanno valore limitato od eccezionale, e non accenno nemmeno ad altri noti, speciali ed importantissimi mezzi di cura, quali la diatermia, la meccanoterapia, l'elioterapia, la fisioterapia, la balneo- e fangoterapia, la crenoterapia, le cure dirette focali, ecc. Nessuno di questi metodi ha valore curativo o etiologico o specifico; quindi nessuno rientra nell'ordine della nostra presente comunicazione.

B) *Per la cura delle artrosi*: Potrebbe sembrare a prima vista che la terapia — per mantenersi, come dicevamo, etiologica e anatomoclinica — quando riguarda le forme di reumatismo cronico appartenenti al gruppo delle artrosi dovrebbe necessariamente seguire vie diverse da quelle battute per la cura delle artriti croniche; e ciò se si vuole esser conseguenziali con le idee accennate a principio di questa esposizione, secondo le quali appunto v'è separazione fra artriti croniche e artrosi, mancando in queste ultime il fattore determinante infettivo e la natura anatomica flogistica, che sono attributi delle prime, mentre esistono causalità determinanti regionali o costituzionali, come senescenza, disturbi umorali, endocrini, trofici, nervosi, meccanici, e la natura anatomica delle lesioni è degenerativa e secondariamente produttiva, mancando o essendo assai discrete le alterazioni infiammatorie.

Effettivamente la terapia delle artrosi si deve svolgere in gran parte secondo queste premesse: ma non in modo assoluto perchè, come già accennai, non sempre esiste o è possibile la netta differenziazione fra artrosi e artriti croniche.

Sembrerebbe così da rigettare senz'altro in materia di artrosi qualunque terapia vaccinica: io posso dire che in alcuni casi di reumatismo cronico da ascrivere a netta origine diatesica (uricemia) o endocrina (ovarica) mi

son giovato dello stock-vaccino dianzi menzionato ed anche in queste forme ho ottenuto con tale terapia buoni effetti subbiettivi e funzionali.

Dei rimedi chimici ha invece nel gruppo delle artrosi ben maggiore importanza lo jodio, soprattutto nelle combinazioni organiche moderne e particolarmente nelle ricordate unioni con l'urotropina. Si noti che in queste forme di reumatismo lo jodio giova anche se viene somministrato per via orale.

Neanche in queste forme mi son potuto invece convincere dell'utilità dello zolfo. Non si riscontrano quasi mai gli estremi per la somministrazione dell'arsenico, trattandosi sempre di infermi con deviazione del ricambio nel senso di un rallentamento (obesità, uricemia, ecc.).

Utilissima, al pari che nelle artriti, mi è sempre risultata la somministrazione di preparati di ergosterina irradiata (vigantolo o simili), che io non ometto quasi mai.

Ancor più che nelle forme reumatiche del tipo delle artriti croniche trovano la loro indicazione tutte le misure opoterapiche endocrine.

Fra i preparati endocrini al primo posto, per estensione di indicazione e per realtà di effetti manifesti, stanno i preparati ovarici già preconizzati da Umber (7), dai quali non conviene prescindere, non solo nei reumatismi delle donne in menopausa o vicine a questa, ma anche di donne avanzate in età (55-60 anni). Io ho trovato pienamente rispondente allo scopo la terapia ovarica per os usando buoni e sicuri preparati.

I preparati testicolari giovano molto anch'essi (contro la senescenza articolare?).

Negli obesi reumatici ho visto riuscire talora assai efficaci piccole dosi di tiroide lungamente usate, con netto beneficio sulla sintomatologia reumatica.

Riferendomi ai buoni risultati, che ho constatati coll'uso della vitamina D (egosterina irradiata) ed ai favorevoli effetti conseguiti da Leriche e Opel, in certi reumatismi cronici, mediante la paratiroidectomia mi riprometto di studiare su largo materiale gli effetti della opoterapia paratiroidea, alla quale ha fatto già ricorso Weissenbach (cit. da Coste).

Anche a proposito di artrosi non entrerò a parlare dei rimedi ad azione particolaristica o dubbia e delle pratiche terapeutiche locali o generali (bagni, fanghi, dietetica, rimedi analgesico-modificatori del ricambio, ecc.).

***

L'esposizione fin qui fatta di concetti nosologici e sistematici e di dati personali terapeutici in materia di reumatismo cronico *sensu latiori* dev'essere ora completata da alcune altre osservazioni di indole prevalentemente deduttiva.

Si deve anzitutto riconoscere che a proposito della patologia e della clinica dei reumatismi cronici, oltre che chiarificazione, precisazione, e accordi sostanziali e di nomenclatura in fatto di nosografismo, si sono negli ultimi tempi realizzati innegabili progressi in materia di etiologia, patogenesi e ana-

(7) F. Kretz — come del resto molti altri che hanno larga esperienza in fatto di terapia dei reumatismi cronici — ha gran fede nei preparati ovarici tanto che li inietta anche negli uomini (Menformon, Folliculin).

tomia patologica; ma le posizioni raggiunte non sono ancora da ritenere tutte stabili, definite o definitive.

La terapia invece — che in realtà costituisce l'obbiettivo finale e nel tempo stesso il controllo della giustezza e validità delle conquiste cliniche dottrinali — non si è precisata, ed ancora oggi in materia di cura dei reumatismi cronici ci si trova ad avere innanzi e senza alcuna chiara indicazione quasi tutta la terapia farmacologica, vaccinica, serica, meccanica, endocrina, termale, ecc., mentre con getto continuo la chimica e l'industria lanciano sul mercato nuove specialità antireumatiche e antinevralgiche, tutte necessariamente ad azione politerapeutica.

Tuttavia anche in materia di terapia qualche fondamentale risultato si è ottenuto.

Uno degli obbiettivi propostisi colla intensificazione degli studi riguardanti l'enorme materiale raccolto sotto il titolo di reumatismi cronici era la ricerca del modo di uscire dal caos e dall'empirismo terapeutici per giungere ad una terapia bene determinata e scientifica, e possibilmente sempre etiologica od anatomo-patologica.

Si è raggiunto questo obbiettivo?

Solo in minima parte e cioè a proposito delle forme più pure ed estreme delle due classi ricordate (artriti croniche e artrosi).

Una forma *reumatica cronica* di accertata natura *infettiva* (per es. gonococcica o streptococcica) viene oggi a trovarsi nel concetto clinico a grande e insuperabile distanza da una forma reumatica gottosa o tiroidea. Conseguentemente la terapia di queste due forme è divenuta diversa e inconfondibile.

Ma assai di rado le situazioni sono così nette: e ulteriori studi sono necessari per raggiungerle in ogni campo.

C'è poi un altro lato da considerare nel problema terapeutico. A qualunque dei vari gruppi clinici di reumatismo cronico appartengono, le articolazioni malate richiedono quasi sempre, come necessità o per lo meno come utilità, alcune misure terapeutiche, che sono sempre le stesse e comuni per tutte le forme; questa comunanza terapeutica deriva dal fatto che, quando sono colpite da malattie, le articolazioni reagiscono entro certi limiti e sotto certi riguardi tutte allo stesso modo, onde si stabiliscono alterazioni fondamentali di tipo costante, che richiedono identità di trattamento curativo, a prescindere da ogni altra particolare e singola terapia.

La più evidente delle necessità terapeutiche comuni a tutte le forme di reumatismo cronico è la terapia antidolorifica: l'aspirina, il piramidone, ecc. calmano i dolori articolari *in quasi tutte le forme*.

Da questa considerazione deriva la condotta terapeutica, che il clinico deve tenere di fronte ad un caso di reumatismo cronico: egli deve anzitutto stabilire di quale forma clinica si tratta nel soggetto, che ha in esame, quindi deve cercare con ogni mezzo, ed in base alle conoscenze dottrinali più progredite e sicure, di rendersi conto della etiologia di detta forma e stabilire fondamentalmente, se è possibile, la terapia etiologica; ma deve nel contempo tener presente che c'è una maniera comune con la quale, come obbedendo a regole fisse, le articolazioni rispondono a cause morbigene diverse ed esiste per queste reazioni patologiche simili, costanti e comuni una cura simile costante e comune, che non va nè misconosciuta nè trascurata.

Esiste così contemporaneamente per ogni caso di reumatismo cronico la necessità di istituire sia una terapia *speciale* (o specifica), cioè particolaristicamente appropriata ad ogni determinata forma, sia una terapia generale cioè valevole a combattere le cause e gli effetti *comuni* a tutte, o quasi, le forme di reumatismo cronico articolare. Su questo concetto della duplice terapia, generale e speciale dei reumatismi cronici, io richiamo ancora l'attenzione.

C'è infine un altro punto da tener presente nell'istituire la terapia.

Per determinare le alterazioni articolari *finali*, costituenti cioè il definitivo quadro di una forma tipica e completamente sviluppata di reumatismo cronico non entra in azione quasi mai un solo momento etiologico, ma pressochè sempre si ha il concorso di diversi fattori: predisposizione organica o di terreno (per lo più costituzionale ereditaria), speciale suscettibilità o reattività dei tessuti articolari, precedenti deviazioni del ricambio organico, fattori endocrini, cause ambientali, azione di germi infettivi, ecc.

Non è detto che questi molteplici fattori determinanti le forme di reumatismo cronico, si trovino sempre tutti e sullo stesso piano; ma è certo che coesistono per lo più in numero di parecchi e sono talora fra loro stessi in interdipendenza causale. Ed anche quando o uno solo dei detti fattori venga ad assumere la fisionomia di *determinante etiologica* di un caso di reumatismo articolare cronico, l'azione degli altri fattori (preparanti, coadiuvanti o esaltanti) esiste e non può essere trascurata.

La stragrande maggioranza dei casi di reumatismo cronico presenta dunque una *polietiologia;* male valutata o interpretata questa molteplicità etiologica concausale ha condotto sovente a disorientamenti clinici e a confusione, portando a ingiustificati riavvicinamenti o ad aggruppamenti fittizii, sotto etiologie solo apparentemente comuni, di forme diverse e lontane fra loro. Ed ha indotto conseguentemente a confusioni e contraddizioni terapeutiche, che invece sono evitabili qualora si entri nel concetto, che son venuto esponendo.

Questo mio concetto del plurideterminismo causale nella produzione delle alterazioni anatomiche e delle manifestazioni cliniche delle malattie reumatiche croniche, sebbene in altra luce e per altre ragioni, ho trovato accennato anche da qualche autore: Kretz ha istituite cure multiple e complesse nel reumatismo cronico; v. Bergmann ha poco tempo addietro dichiarato che il principio etiologico è stato sopravalutato a proposito di reumatismo e che varie etiologie spesso si sovrappongono nel determinare una forma reumatica.

W. S. C. Copeman con molto buon senso ha scritto che la « intelligente » combinazione dei rimedi è spesso la chiave del successo in materia di reumatismi cronici, e che i danni talora derivano dall'uso di un solo rimedio, con esclusione degli altri.

Conoscere etiologicamente una malattia non significa purtroppo giungere a potere o sapere curarla: questa verità vale appieno per i reumatismi cronici.

Quando anche ogni forma di reumatismo cronico fosse individualisticamente separata e se ne conoscesse in modo perfetto l'agente vero e primo, la *causa causarum*, noi non potremmo ancora — almeno in base alle risorse della terapia attuale — limitarci ad agire terapeuticamente solo in linea strettamente etiologica; ce ne fornisce un esempio il reumatismo *cronico* blenor-

ragico, nel quale la terapia non può davvero limitarsi alla azione terapeutica antigonococcica!

Bisogna dunque, di fronte ad un caso di reumatismo cronico, anzitutto spingere al massimo lo studio diretto a individualizzare la forma e fissarne l'etiologia, e quindi attuare la cura secondo tre contemporanee direzioni:

1) Istituire in primissima linea la terapia diretta etiologica, se è possibile e fino al massimo possibile (chemioterapia, vaccinoterapia, endocrinoterapia, ecc.).

2) Eseguire le opportune terapie collaterali nel senso già accennato e cioè le cure rivolte in primo luogo a combattere l'azione di fattori concausali, primitivi o secondari, ed a rimuovere quindi le cause predisponenti, aggravanti, ecc., ed in secondo luogo a curare le cause e i fattori comuni: ciò costituisce la terapia *generale*.

Queste direttive teraputiche verso cause che o collateralmente o subordinatamente agiscono in senso generale nel determinismo delle artriti croniche e delle artrosi possono variare da forma a forma ed anche da soggetto a soggetto; ma in complesso le forme di terapia, che si manifestano necessarie e logiche, sono di regola quelle dirette a modificare lo stato costituzionale del ricambio organico ed umorale e lo stato di vitalità e di reattività delle formazioni anatomiche articolari o a rimuovere le alterazioni già istituite ed agenti a loro volta come cause di aggravamento o continuazione della malattia (8).

3) A parte, e con valore temporaneo e contingente, istituire la terapia sintomatica, sopratutto mediante rimedi sintomatici verso il dolore, e fra questi i più realmente utili ed efficaci sono l'aspirina e il piramidone e i prodotti vicinissimi a loro, nonchè i prodotti della serie chinolinica.

Così intesa nell'insieme delle concezioni dottrinali e nosologiche e delle applicazioni terapeutiche strettamente ad esse collegate, la clinica dei reumatismi cronici viene alfine a realizzare un positivo progresso; e dalle moderne ricerche etiologiche, anatomiche, nosologiche deriva indiscutibile l'abbandono di un enorme ciarpame terapeutico ingiustificato, irrazionale e decisamente inutile, e l'avvento di direttive più ragionate e più vere nel campo ancora caotico ed arbitrario della terapia.

---

(8) Non accenno nemmeno, in questo lavoro, ad un altro fattore etiologico che probabilmente in seguito ad ulteriori studi si mostrerà di importanza non inferiore a quella degli altri fattori finora ammessi e cioè il fattore intestinale, interpretando il tubo intestinale sia come porta di origine di germi, sia come produttore di sostanze, che ledono le articolazioni.

Su questo fattore insistettero molto gli antichi autori e tornano a richiamarvi l'attenzione autori moderni quali Pemberton, Böttner, W. C. Copeman, ecc.

La mia esperienza, la quale in questo si accorda con le esplicite dichiarazioni di Copeman, mi ha dimostrato la frequente coesistenza e il collegamento, almeno di successione cronologica, fra disordini intestinali e manifestazioni artritiche croniche.

Molte cure dietetiche (limitazione di carne e idrati di carbonio, ecc.) e idrominerali (gli americani chiamano le stazioni termali per reumatizzanti coll'espressivo nome di « colon-filling stations ») vantate per la terapia dei reumatismi cronici, devono la loro efficacia al miglioramento delle condizioni del tubo intestinale mediante o la non produzione o l'allontanamento di prodotti tossici articolari di origine intestinale.

Ricordo anche che Schittenhelm e Schlecht hanno descritto durante la guerra il quadro della « poliartrite enterica ».

RIASSUNTO.

L'A. premette in sintesi una disamina critica dei concetti di clinica e di sistematica nosologica riguardanti i reumatismi cronici; passa quindi a studiare e precisare l'etiologia multipla di queste forme morbose.

Del concetto etiologico studia i riflessi utili o dannosi sulle direttive terapeutiche.

Espone quindi le basi fondamentali e le linee direttive per la terapia dei reumatismi cronici in base a propri concetti personali. Ed in rapporto ad esteso materiale di studio, di osservazione e di esperienza esprime i suoi giudizi su molte forme di cura, fissando dei capisaldi che devono considerarsi direttive inderogabili e quasi leggi fisse per attuare la terapia delle manifestazioni reumatiche croniche.

BIBLIOGRAFIA.

WEISSENBACH et FRANÇON. *Causes et traitement des rheumatismes chroniques.*

COSTE et LACAPÈRE. Presse méd., n. 20, 353, 1931.

COSTE, FORESTIER et LACAPÈRE. Ibid., n. 35, 633, 1931.

MILLER F. L. The Amer. Journ. of Med. Scienc., agosto 1931.

LYON G. Bull. méd., 30 maggio 1931.

KREBS. Deutsche med. Woch., n 19, 805, 1931.

BAUER. *Der sog. Rheumatismus.* Dresden, 1929.

FREUND. *Gelenkerkrankungen.* Berlin, 1929.

FISCHER. Klin. Woch., n. 21, 989, 1931.

COSTE et LACAPÈRE. Soc. des Hôp., 20 marzo 1931.

SABATINI G. Soc. Sassarese di Scienze med. e natur., 10 marzo 1932.

KRETZ. Mediz. Klinik, n. 37, 1426, 1929.

v. BERGMANN. Veröff. dsch. Gesell. Rheumabekampf. n. 4, 22-34, 1929; Kongresszentralblatt, Bd. 54, 32, 1929.

ASSMANN. Karlslb. ärztl. Vortr., 11, 261-280, 1930.

BÖTTNER. Klin. Woch., n. 7, 308, 1930.

PEMBERTON. Journ. Lab. and Cl. Med., 1055, 1061, 1930.

COPEMAN W. S. C. British med. Journ., 3620, 942-944, 1930.

CECONI A. Minerva Medica, n. 21, 725-739, 1932.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Pavia
Direttore: Prof. A. Ferrata.

Pressione colloido-osmotica e funzionalità renale nel decorso di alcune nefropatie.

Giuseppe Pellegrini.

Sono descritti casi di nefropatie croniche che non presentano edemi pur essendo la pressione colloido-osmotica del sangue abbassata in misura anche notevole. La contemporaneità e la relativa proporzionalità dei due fatti, abbassamento della pressione colloido-osmotica ed edema, contemporaneità che in altre forme morbose con ritenzione idrica si presentano per la costanza quasi assoluta come espressione di un rapporto apparentemente causale, verrebbero a mancare in particolari forme con gravi lesioni del rene, apparato fondamentale del ricambio idrico.

Si deve tener presente, che nelle nefropatie croniche il decorso clinico è spesso caratterizzato da profonde modificazioni del quadro sintomatico, tanto per un attenuarsi di alcuni sintomi che per il manifestarsi o per l'accentuarsi di altri. Casi incominciati con una sintomatologia prevalentemente di ritenzione idrica presentano in poche settimane una scomparsa degli edemi, mentre compare o va aumentando la ritenzione azotata. E da questo punto di vista una differenza sostanziale di comportamento fra le forme degenerative e le forme glomerulari manca; nelle forme nefrosiche a decorso nettamente cronico ad un periodo caratterizzato da cospicua ritenzione idrica, che può prolungarsi mesi ed anni, può subentrare un periodo durante il quale gli edemi o sono scarsi o mancano. Nelle glomerulo-nefriti, per poco che se ne prolunghi la durata, l'aspetto clinico sotto il quale si presenta nella fase iniziale può modificarsi profondamente e alla sintomatologia prevalentemente di ritenzione idrica si può sostituire una sindrome esclusivamente di ritenzione azotata. Se si può spesso attribuire l'attenuazione degli edemi all'effetto di terapie intese a diminuirli, mentre la ritenzione azotata nelle nefropatie croniche è poco sensibile agli interventi terapeutici, è però evidente che l'efficacia di trattamenti terapeutici non va sopravalutata.

Per quanto poi riguarda la patogenesi degli edemi, espressione clinica della ritenzione idrica sono ben noti i reperti di Schade, Govaerts, Epstein, Starlinger, Ruszniack che stanno tutti per un legame fra gli edemi e l'ipoproteinemia. E presentemente si può ritenere che la ritenzione idrica dei cardiopatici e dei malati di fegato sia con costanza quasi assoluta contemporanea ad una diminuita pressione colloido-osmotica dal sangue; tale diminuzione della pressione colloido-osmotica, come ho già potuto dimostrare in precedenti ricerche, provoca una particolare modificazione del funziona-

mento renale che si estrinseca con una diminuzione delle capacità del rene ad eliminare acqua, diminuzione della capacità di diluire che presenta caratteri diversi di quelli che si notano quando la capacità di diluire è compromessa per il verificarsi di una ipostenuria. Mi è così parso utile seguire le modificazioni della pressione colloidale della funzione renale di secrezione idrica e della capacità di concentrare in quei casi dove si verificano modificazioni evidenti della funzionalità renale.

Nella presente ricerca sono studiati diversi casi di nefropatie dove è stato particolarmente evidente durante il decorso il cambiamento suaccennato del quadro sintomatico.

Caso I. — R. Ch., anni 14, scolaro, Casino Boario.

Mancano precedenti morbosi negli ascendenti e nei collaterali. Nell'anamnesi personale mancano malattie generali, in particolare non ha avuto scarlattina. È vissuto sempre in campagna, all'età di 10 anni ha avuto una tonsillite durata circa una settimana.

Il principio della malattia risale al luglio del '928. Il malato notò la comparsa alle palpebre di lievi edemi; questi nelle giornate successive andavano estendendosi a tutto il corpo presentando particolare evidenza agli arti inferiori ed all'addome. Venne riscontrata da un sanitario albuminuria considerevole e, formulata la diagnosi di nefrite, venne prescritta una dieta latteo-idrocarbonata ipoclorurata a cui l'ammalato fu sottoposto per circa un mese e mezzo. Malgrado il dietetico lo stato morboso si prolungò per 3 mesi mantenendosi gli edemi press'a poco invariati Solo nel mese di settembre si ridussero per entità e diffusione senza però mai scomparire completamente in corrispondenza delle palpebre e dei malleoli. Il paziente si ritenne guarito, lasciò il letto in ottobre ritornando a frequentare la scuola per tutta la durata dell'inverno. Nell'aprile del '29 l'ammalato si accorse che gli edemi palpebrali andavano accentuandosi e che di nuovo l'edema andava rapidamente estendendosi alle altre regioni del corpo facendosi considerevolissimo. Quindici giorni dopo l'inizio di tale fatto veniva riscontrato un versamento addominale. In tale epoca gli edemi erano per estensione e per grado simili a quelli che l'ammalato presentava alla sua entrata in Clinica. Le urine erano molto scarse e concentrate, l'albuminuria si manteneva elevata.

Alla sua entrata in Clinica il 5-XII-1930 l'ammalato non accusa sensazioni particolari, avverte solo una certa stanchezza ed ha un certo affanno durante i movimenti. I tegumenti sono alabastrini e l'entità dell'anasarca è considerevolissima. Sopratutto è edematosa la faccia, tumefatta specialmente nelle regioni palpebrali e sottomascellari in modo da assumere un aspetto piriforme. Gli arti inferiori e lo scroto sono deformati dall'edema. L'addome è considerevolmente aumentato di volume, è duro, teso, presenta un edema notevole alle parti declivi. Non si nota circolo collaterale.

Il versamento addominale è libero, tanto abbondante da ostacolare la respirazione. All'addome mancano i reticoli venosi; il fegato in esami compiuti dopo svuotamento si estende fino all'arcata costale e misura cm. 13 sull'emiclaveare; l'ottusità splenica è di ampiezza normale e in sito. All'esame laringologico non si nota laringite nè faringite. Il torace appare allargato alla base, si espande poco specialmente alla base durante il respiro. Il respiro è di tipo infantile frequente. L'esame dell'apparato respiratorio rileva l'esistenza di versamenti pleurici bilaterali (a destra viene raggiunta la VII e a sinistra la VI costa). Il respiro all'ascoltazione appare lievemente rinforzato, non si notano fatti umidi. L'esame del cuore non rileva modificazioni patologiche, l'itto è in IV spazio un cm. medialmente all'emiclaveare I diametri sono normali. I toni sono deboli ma puri. Radiograficamente l'area cardiaca non appare ingrandita. La pressione arteriosa è 100-80. Polso è ritmico, piuttosto piccolo, la frequenza è 84. Il respiro 28.

L'esame del sangue mostra un certo grado di anemia: si trovano i seguenti dati: Eritrociti 2.780.000; leucociti 13.300; polinucleati neutrofili 72 %; eosinofili 3 %; basofili 2 %; linfociti 9 %; monociti 8 % (10-XII) e più tardi: eritrociti 2.280.000; leucociti 12.8000; polinucleati neutrofili 69 %; eosinofili 2 %; basofili 0 %; linfociti 12 %; monociti 10 % (3-I-930).

Il tempo di emorragia è di 3', il tempo di coagulazione di 5' (17-XII). La Wassermann, la Sachs-Georgi sono negative. Il siero si presenta tanto per il colore che per l'opa-

cità con l'aspetto del latte; l'esame ultramicroscopico dimostra la presenza di minutissimi punticini luminosi, alla luce polarizzata ha qualche minutissimo granulo birifrangente. Il plasma raggiunge il 63 % del sangue, i gl. rossi 37 %. La massa del sangue con il m. del rosso Congo è di cmc. 1890, la massa del plasma è di cmc. 1191, la massa di gl. rossi è di cmc. 699. Le proteine del siero sono molto ridotte, in un primo esame (5-XII) si ha proteine totali. Gr. 4,22 %; albumina gr. 0,92 %; globulina 3,32 %; l'azoto non proteico era elevato 0,036 %. I grassi totali raggiungono gr. 29,6 %. La colesterina gr. 6,5 %. La cutireazione alla tubercolina è negativa.

Il liquido addominale e il liquido pleurico sono limpidissimi simili per aspetto ad acqua, le percentuali dei proteidi sono scarsissime, sono rispettivamente per il versamento addominale e per i due versamenti toracici. V. add. prot. tot. 0,37 %; Sierina 0,16 %; glob. 0,20 %; V. pl. d. prot. 0,37 %; sier. 17 %; glob. 0,20 %; V. gl. s. prot. tot. 0,37 %; sier. 0,18 %; glob. 0,19 %.

La quantità delle urine varia in grado notevole secondo i giorni (cmc. 600-400). Sono dense, colorite, limpide all'emissione. La reazione è acida; la densità è oscillante 1028-1038. L'urea è 17 ‰, i cloruri sono 15,2 ‰. L'albuminuria varia fra gr. 15-30 ‰. Il sedimento è costituito da numerosi cilindri granulosi e jalini, mancano assolutamente globuli rossi. Con il Sudan III si mettono in evidenza numerose goccioline che si colorano in rosso, in parte libere, in parte aderenti ai cilindri, con la luce polarizzata numerosi granuli birifrangenti sia liberi che attorno ai cilindri. L'eliminazione della fenolftaleina dà un'eliminazione del 26 % in un'ora. Le prove di diluizione danno un risultato molto scadente, le prove di carico molare dimostrano una capacità di concentrare normale (dens. 1040). La costante di Ambard è 0,085. La prova del rosso Congo per l'amiloidosi secondo Benhold è negativa. L'esame fondo dell'occhio dimostra un evidente edema della retina.

Si tratta di un caso di nefrosi lipoidea pura; sono presenti quasi tutti gli elementi fondamentali: edemi considerevoli, ipoproteinemia accentuatissima con forte riduzione del rapporto alb.-glob., elevata lipinemia e colesterinemia, anche a caratteri della sindrome urinaria, sono quelli delle nefrosi, la capacità di concentrare del rene è normale. Mancano inoltre lesioni all'apparato cardiaco e circolatorio. I reperti dell'autopsia che verranno pubblicati a parte hanno confermato la diagnosi.

Durante la degenza sono state praticate diverse cure e diversi regimi. Dapprima fino all'8-XII è stato sottoposto a dieta ipoclorurata, è stato poi tentato un regime ricco di proteidi (carne) dapprima senza e poi con prodotti opoterapici di tiroide. Si è verificato durante tale periodo un discreto aumento della diuresi, il peso però si manteneva dapprima stazionario. In seguito con tale regime la diuresi si è fatta più scarsa, il peso è lentamente aumentato fino a 40, il peso specifico si è fatto molto elevato, l'ipoproteinemia è peggiorata. La press. art. ha oscillato fra 110-80 e 100-70.

Il 12-I-931 l'amm. incomincia a lamentare cefalea, gli edemi alla faccia si fanno più notevoli, le palpebre sono simili a vescichette piene di liquido, il paziente può a stento aprire gli occhi. Il 14 scoppia un attacco uremico con contrazioni tonico-cloniche che con accentuazioni e periodi di riduzioni dura fino alla morte avvenuta in completa incoscienza dopo 3 giorni.

Caso II. — N. E., anni 31, coniugata, casalinga, Pavia.

L'anamnesi famigliare precisa che i genitori sono tuttora viventi e sani e che l'amm. ha avuto 16 fratelli dei quali 10 sono morti in tenera età da forme, probabilmente infettive, non precisabili.

Ha sofferto il morbillo e la pertosse durante l'infanzia, a 7 anni ha avuto una forma intestinale interpretata come entero-colite durata una ventina di giorni. Salvo tali malattie ha goduto in complesso buona salute fino a 14 anni, pur essendo piuttosto gracile in tale età comparve un'adenite alle regioni cervicali e inguinali. Sottoposta a cura climatica le adeniti suppurarono, in seguito la guarigione avvenne dopo due mesi. A 19 anni comparve una forma peritoneale e intestinale specifica con febbre elevata

(tumefazione e dolorabilità addominale, scariche diarroiche, nausea e vomito). La guarigione avvenne dopo 3 mesi. A 22 anni contrasse ileotifo guarito in due mesi. Le mestruazioni sono comparse a 15 anni, si sono mantenute in seguito normali, sono cessate con la comparsa della forma presente. A 28 anni ha contratto matrimonio dal quale non sono nati figli.

Nel maggio del 1929 l'ammalata incominciò a sentirsi sempre più astenica, lo stato generale e di nutrizione si fanno sempre molto scadenti; compaiono a distanza di qualche settimana dolenzie articolari, nel luglio l'ammalata nota al suo svegliarsi una lieve tumefazione alla faccia e nota a qualche giorno di intervallo il comparire di edemi malleolari. Gli edemi malleolari rapidamente aumentano e si estendono a tutti gli arti inferiori. L'ammalata è dispeptica, l'alvo è stitico, le urine scarse o relativamente abbondanti secondo i giorni (300-600), sono assai concentrate. Visitata da un medico fu posta a letto e a dieta ipoclorurata. In un mese gli edemi si sono ridotti notevolmente, le urine aumentano fino a 2 litri. Tale miglioramento è durato un mese, al termine del quale si ha di nuovo l'oliguria e l'edema, raggiungendo quest'ultimo in circa 15 giorni proporzioni molto più considerevoli della prima volta. Perdurando da un mese tale stato si verifica un grave stato diarroico (10-12 scariche al giorno) con cospicua emissione di acqua, circa due litri, due litri e mezzo al giorno. Gli edemi di nuovo si riducono, ma lo stato generale si fa sempre più preoccupante.

All'entrata in Clinica (2-XI-930) si presenta come un soggetto di debole costituzione lo stato di nutrizione è molto scaduto, il pannicolo adiposo è scomparso, le masse muscolari sono atrofiche, il peso è di Kg. 38,3. La cute è pallida di colorito tendente al giallastro. Gli edemi non sono molto notevoli: si nota una evidente succolenza generale, alla faccia si nota edema palpebrale lieve, agli arti inferiori l'edema è considerevole e localizzato ai malleoli, ed alla parte declive delle cosce. Non si ha ascite e mancano versamenti pleurici (la puntura esplorativa non dà esito a liquido). L'esame del cavo orale è normale, non faringite, non laringite. Alla regione cervicale, alle ascelle e agli inguini si notano ghiandole linfatiche dure del volume di un pisello, al collo ed alla regione inguinale d. si hanno cicatrici, esiti della suppurazione ghiandolare dell'infanzia. L'esame del cuore non rivela alterazioni particolari. Area non ingrandita (itto nel IV spazio sull'emiclaveare). I toni sono molto deboli e puri Anche radiograficamente il cuore è nei limiti. Polso 78, Px. 100, Pm. 80. L'esame dei polmoni nulla rileva di patologico (non versamenti, non fatti parenchimali). Respiro di tipo toracico superiore, frequenza 26. L'addome è trattabile, evidentemente dolente, presenta alla palpazione profonde masse delle dimensioni di un uovo piuttosto dure e poco dolenti. Il fegato arriva all'arcata costale, è piuttosto duro, liscio, in alto arriva alla IV costa, complessivamente misura 14 cm. sull'emiclaveare. La milza è in sito e appare alla percussione leggermente ingrandita. L'esame radiologico dell'intestino dimostra una enterocolite specifica e numerose aderenze peritoneali. L'esame del sangue rivela una lieve anemia. I gl. rossi sono 3.460.000, l'Hb. 65, i gl. bianchi 11,300, la formula è: neutrofili 82 %, eosinofili 0, basofili 0, linfociti 11, monociti 6.

Le proteine del siero sono 4,28 %, la siero-albumina 1,75 %, la globulina 2,53 %, l'azoto non proteico 0,043 %. I grassi totali sono 14,3 %, la colesterina è 2,6 %..

La cutireazione è fortemente positiva e persistente. La reazione di Wassermann e di Sachs George sono negative.

La quantità delle urine è oscillante fra 100-300 cmc., densità 1017, reazione acida, glucosio assente, alb. 16 ‰, urea 15 ‰, cloruri 2 ‰ Sangue assente. Indacano tracce. Il sedimento è costituito da numerosi cilindri jalini e da scarsi globuli bianchi, i gl. rossi sono assenti. L'esame con la luce polarizzata dimostra la presenza di scarsissimi granuli birifrangenti. Con la prova del rosso Congo per l'amiloidosi renale si ottiene una evidente colorazione delle urine in rosso, la quantità di rosso eliminato in 24 ore è di circa il 15 % della quantità iniettata.

Le condizioni della funzionalità renale appaiono notevolmente compromessi per quanto riguarda il potere di diluire l'eliminazione dell'acqua è difatti notevolmente ridotta, il potere di concentrare è pure ridotto (dens. 1020). La prova con la fenolftaleina dà cattivo risultato, 39 % in 60'. La costante di Ambard è 0,13.

Le feci sono molto abbondanti, acquose, fetide, circa gr. 1400-2000 in 24 ore. Non contengono sangue; contengono abbondante muco intimamente commisto. Sono alca-

line. L'esame del fondo dell'occhio nulla rivela di patologico. Esame ginecologico è negativo.

L'amm. è affetta da tubercolosi intestinale e peritoneale e da nefrosi amiloidea. Per quanto riguarda l'apparato renale la diagnosi è convalidata dal reperto del sedimento e da quello della prova del rosso Congo. Il reperto autoptico ha pienamente confermato la diagnosi.

Durante la degenza si è osservato un rapido e continuo peggioramento delle condizioni intestinali; le scariche intestinali si sono fatte sempre più abbondanti e acquose. L'acqua e cloruri perduti per via intestinale erano così sempre più abbondanti, contemporaneamente le urine erano sempre più scarse e gli edemi meno considerevoli. Somministrando grandi dosi di stiticizzanti è stato possibile contenere per qualche giorno la diarrea e durante tale periodo riducendosi le feci la diuresi è salita a 850 cmc. La pressione art. è andata diminuendo raggiungendo nella fase terminale 90-60.

L'ammalata è morta per adinamia cardiaca il 25-I-1930.

Caso III. — E. C., anni 29, stiratora, nubile, Pavia.

Unico fatto degno di nota nel gentilizio è che una sorella è morta a 24 anni per tubercolosi polmonare.

A 7 anni contrasse morbillo. Mestruò a 14 anni; i tributi in seguito si mantennero in tutto regolari e non dolorosi. A 19 anni cominciò il mestiere di stiratora che ha esercitato in seguito regolarmente. A 23 anni ebbe una pleurite secca a sinistra, è guarita in circa 12 mesi. Verso la metà di aprile del '930 notò la comparsa di una spiccata tumefazione alla faccia. Comparivano in seguito intensa cefalea, forte nausea con ripetuti conati di vomito. Si sentiva abbattuta e prostrata, tenne il letto. Nei giorni seguenti notò che la tumefazione al viso e agli arti si riduceva fino quasi alla completa scomparsa. La cefalea e i disturbi a carico dello stomaco erano pure assai diminuiti. La tormentava invece un senso di sete intensa tanto da indurla a ingerire copiose quantità di liquidi.

All'ingresso in Clinica (26-IV-1931) le condizioni generali della paziente sono abbastanza buone. Non senso di nausea, non cefalea, non vomito. Anche durante la degenza questi fenomeni non sono più ricomparsi. L'amm. attualmente si sente sollevata; non senso di stanchezza o di prostrazione. Ha appetito e buona digestione; l'alvo si mantiene regolare.

È di costituzione scheletrica regolare, le condizioni generali sono buone. Esiste diffuso a tutta la cute un lieve stato di edema che è andato manifestamente riducendosi in pochi giorni pur persistendo alla parte declive del bronco e ai malleoli uno spiccato stato edematoso. Il pannicolo adiposo è ben conservato: masse muscolari pure ben conservate toniche e trofiche. Micropoliadenia alle regioni ascellari e inguinali. Polso regolare, ritmico, frequenza 65. Pressione arteriosa 140-90. Organo della vista normale. Cavo orofaringeo normale, tonsille non ingrossate, nè dolenti. Pilastri palatini lievemente arrossati. Non si nota bozza precordiale. L'itto della punta, non visibile si percepisce debolmente sull'emiclaveare nel V spazio, l'area cardiaca è piuttosto ingrandita con un accenno ad acquistare una forma lievemente globosa. All'ascoltazione toni puri, chiari, validi su tutti i focolai. Lievemente accentuato il secondo tono sull'aorta. Nulla di notevole all'addome. Fegato normale, ottusità splenica, di ampiezza normale e in sede, i due reni sono abbassati.

L'esame del sangue dimostra una lieve anemia. Gl. rossi 3.500.000, Hb. 76. gl. bianchi 10.000, val. glob. = 1. Il plasma è 75 %, gl. rossi 35 %. Le proteine totali del siero sono gr. 6,59 %. La siero-albumina è gr. 3,08 %, la siero-globulina 2,61 %. L'azoto non proteico è 0,054 %. La colesterina è gr. 2,3 %. La R. di Wassermann è negativa. Le urine oscillano per quantità fra 700 e 1400 cmc., la densità è 1018, la rezione è acida. Il glucosio è assente, l'alb. 7,10 ‰. Nel sedimento si notano numerosi cilindri granulosi e jalini, sono abbondanti i globuli rossi e bianchi. All'esame con la luce polarizzata si nota solo qualche piccolo e scarso granulo birifrangente. Con la prova della fenolftaleina dà un'eliminazione del 26% in un'ora. La costante di Ambard è 0,14. La funzionalità renale

con la prova della concentrazione appare discreta (dens. 1024), con la prova della diluizione si ha un risultato molto mediocre (eliminazione in due ore di circa il 50 % dell'acqua ingerita). Dimessa il 2-VI-1931.

Si tratta evidentemente di una forma di glomerulo-nefrite con screzio nefrotico o anche di una nefrite parenchimatosa di media gravità a decorso subacuto; è stata osservata nella fase di miglioramento, durante la fase di riduzione degli edemi.

Caso IV. — S. G., anni 54, contadino, coniugato, Corteolona.

Gentilizio negativo. Non ha sofferto le comuni forme esantematiche dell'infanzia; dagli 11 anni di età lavora nei campi. Fu riformato a 20 anni per insufficienza toracica. Durante la guerra ha prestato servizio al fronte. Sposatosi a 26 anni con donna sana ha avuto due figli.

È sempre stato bene fino al 1930; sofferse in tale anno, all'età di 48 anni, un attacco di reumatismo poliarticolare acuto. È modico bevitore, forte fumatore. Non soffrì malattie veneree.

Nel dicembre del 1931 di mattino improvvisamente si accorse della comparsa di edemi agli arti superiori; gli edemi erano notevoli e nelle giornate successive andavano aumentando estendendosi alle palpebre, al tronco, alle braccia. Tale fatto non era stato preceduto, nè si accompagnava a fatti subiettivi a carico del faringe e del laringe. Venne riscontrata da un medico forte albuminuria e venne posto a dieta lattea. Ciò non ostante il quadro si è mantenuto press'a poco invariato per circa un mese e mezzo.

All'entrata in Clinica (18-II-1932) il paziente accusa astenia. Non lamenta cefalea, non disturbi visivi, non disturbi uditivi. L'appetito è discreto, le digestioni si compiono regolamente. La diuresi per quantità è scarsa, le urine concentrate. La costituzione scheletrica è regolare. Non si notano segni nè di rachitismo nè di lue congenita. Stato di nutrizione generale discreto. Mucose visibili bene irrorate. Pannicolo adiposo scarso Micropoliadenia agli inguini, alle ascelle, al collo. Cute di colorito normale, sollevabile in pieghe ampie e sottili. Si nota una succolenza evidente diffusa a tutta la cute e edemi evidenti alle parti declivi ed ai malleoli. Polso 72 ritmico, un po' piccolo. Press. Mx. 95. Press. Mm. 60. Dentatura discretamente conservata. Non glossite, non papillite. La tonsilla di destra è grossa e rossa con cripte e zaffi di muco. Il cuore non presenta bozza. Itto al 5° spazio sull'emiclaveare. L'area non è ingrandita, radiograficamente appare di dimensioni normali. Ascoltatoriamente toni deboli alla punta, il primo è prolungato. Sull'aorta il secondo tono è lievemente accentuato. L'addome è pianeggiante. Il fegato deborda circa due dita dall'arcata costale, è liscio e leggermente indurito, indolente. Altezza massima 15 cm. sull'emiclaveare. Milza in sito, non palpabile, area di dimensioni normali.

L'esame del sangue dà eritrociti 3.460.000, leucociti 8.700, Hb. 65 %. Il plasma è il 61,8 %; i gl. rossi il 3,82 %. Il siero è limpido molto chiaro, quasi incoloro. Le proteine del siero sono notevolmente ridotte: prot. tot. 4,72, sieralb. 2,02, sierogl. 2,02 Le lipine sono notevolmente aumentate: lipine totali 23,3 ‰, colesterina 7,8 ‰. Azotemia 0,049 %.

La quantità delle urine è scarsa (cmc. 700-1000 in 24 ore) la reazione è acida, la densità è 1018. L'albuminuria oscilla fra gr. 10-12 ‰. L'urea è 10-12 ‰, i cloruri sono gr. 9,2 ‰. La reazione per il sangue, il glucosio, l'indacano sono negative. Il sedimento è costituito da numerosi cilindri jalini e granulosi e da scarsi globuli bianchi e da qualche globulo rosso. Con la luce polarizzata si osservano scarsissimi granuli birifrangenti. Le prove di funzionalità dimostrano una riduzione del potere di concentrare non molto accentuata, ma evidente (concentrazione massima 1024); il potere di diluire è non molto ridotto (eliminazione del 50 % in circa due ore dopo bevuta a 1 litro d'acqua). L'eliminazione della fenoftaleina è del 38 % in un'ora. La prova del rosso Congo per l'amiloidosi renale è negativa.

L'esame del fondo dell'occhio nulla dimostra di patologico.

Si tratta evidentemente di glomerulo-nefrite con screzio nefrotico o anche di nefrite parenchimatosa; sono difatti presenti tutti gli elementi: forte

albuminuria, notevole ipoproteinemia e aumento delle lipine. Il potere di diluire è notevolmente compromesso, mentre quello di concentrare è lievemente ridotto.

Decorso: in una prima fase del decorso dal 18-II-1932 al 23-III-1932 si è avuto un rapido miglioramento, gli edemi sono scomparsi, ed il paziente ha volontariamente lasciato la Clinica.

Successivamente il 7-V-1932 veniva ricoverato di nuovo perchè gli edemi già scomparsi si erano fatto cospicui, esisteva inoltre idrotorace bilaterale e modico versamento addominale. Sottoposto a terapia diuretica con cloruro di calcio dal 7-V al 12-VI non si è notato un risultato sensibile. Dal 13-VI al 6-VII sono state praticate 5 iniezioni di un diuretico mercuriale, il risultato è stato soddisfacente, però per un periodo immediatamente successivo di 9 giorni la diuresi è ricaduta ai valori precedenti, senza che gli edemi aumentassero molto rapidamente poichè con derivativi intestinali era possibile mantenere le eliminazioni idriche attraverso l'emuntorio intestinale sugli 800-1000 cmc. al giorno. Con il 22-VII si è iniziata la somministrazione di preparati opoterapici di tiroide in ragione di una dose corrispondente a gr. 1,60 di ghiandola fresca al giorno. La diuresi è subito aumentata raggiungendo in circa 7-8 giorni litri 1,5 e 2 al giorno. Sospesi i derivativi intestinali, si è avuto una scarica giornaliera con eliminazione di 80-100 cmc. di acqua al giorno; le condizioni di nutrizione sono migliorate. Dal 20-VIII al 12-XI si è incominciata cautamente la somministrazione di carne (dapprima 50 gr. poi 100 gr., poi 200 al giorno). Durante tutto il periodo dell'osservazione la pressione arteriosa ha oscillato fra 125-80 e 110-60. Il miglioramento è continuato tanto che nel mese di settembre si poteva considerare come ottenuta la guarigione clinica ed il paziente veniva dimesso il 12-XI-1932.

Caso V. — B. A., anni 48, contadino, ammogliato, Breme.

I genitori sono tuttora viventi e sani, il paziente è il primogenito di 9 figli dei quali 3 morirono in tenera età per forma imprecisabile, i superstiti godono di buona salute.

Non ha sofferto il morbillo, nè la scarlattina Durante la guerra prestò servizio, inviato in Albania, contrasse malaria, tornato in patria si sottopose ad energica cura di chinino e guarì. Non ha sofferto mai faringiti nè laringiti. La salute è sempre stata soddisfacente. Ha sposato una donna sana, ha avuto 7 figli, viventi e sani. Non etilismo, non lue.

Nel luglio 1929 un mattino appena svegliatosi notò un modico gonfiore ai malleoli, non diede importanza al fatto, lo attribuì ad eccesso di fatica; continuò nelle quotidiane fatiche. In seguito però di nuovo l'edema si generalizzava presentandosi particolarmente considerevoli agli arti inferiori. Venne riscontrata intensa albuminuria e venne sottoposto a dieta lattea ed a somministrazione di sali di calcio, senza però ritrarne giovamento, dopo circa un mese venne ricoverato in un ospedale e fu sottoposto a bagni di luce che provocarono intense sudorazioni. Gli edemi però non si ridussero, anzi si facevano sempre più considerevoli. Le urine erano molto scarse, colorate e dense, vi furono interi giorni di anuria, l'appetito era conservato, l'alvo era libero.

All'entrata in Clinica (29-IX-1929), si nota anasarca, la faccia è discretamente tumefatta, gli arti inferiori sono enormemente edematosi, lo scroto e il pene sono deformati dall'edema, la parete addominale è pure, molto edematosa. Non esiste ascite (la puntura esplorativa non dà esito a liquido), benchè il cospicuo edema della parete addominale dia una notevole ottusità nelle parti più declivi e lo simuli. Al torace si ha idrotorace bilaterale. L'area cardiaca appare ingrandita (apice nel V spazio, il margine destro dista due dita dalla marginale dello sterno; fascio 7 cm.; diametro massimo 22 cm.). All'ascoltazione lieve impurità sistolica all'apice, rinforzo del II tono, il II tono appare rinforzato pure sulla aorta e sulla polmonare. Il polso è ritmico, ampio, frequenza 88, piuttosto teso. Pm. 175, Mm. 110. Idrotorace bilaterale (a destra il liquido arriva all'angolo della scapola, a sinistra all'ottava costa). Non fatti parenchimali a carico dei polmoni, l'esame radiografico dà reperto normale. Il fegato si estende dalla IV costa all'arcata, misura complessivamente sull'emiclaveare cm. 17. La milza non è palpabile, alla percussione, appare di grandezza normale e in sito. All'esame oto-laringoiatrico il cavo

orale, il faringe e il sangue nulla presentano di patologico. All'esame del fondo dell'occhio si nota un leggero edema della retina, non si rilevano altri fatti degni di nota.

L'esame del sangue dimostra una notevole anemia: gl. rossi 2.880.000, gl. bianchi 8.700, Hb. 47. Formula: neutrofili 68 %, eosinofili 2 %, basofili 0, linfociti 14 %, monociti 16 %. Il siero di sangue prelevato durante la dieta carnea presenta aspetto torbidiccio.

Il tempo di emorragia è di 4'; il tempo di coagulazione di 5'. Le prot. totali del siero sono 4,35 %. La sieroalbumina è 2,58 %. La sieroglobulina è 2,77 %. I grassi totali del siero sono 11,5 ‰, la colesterina 2,43 ‰.

La cutireazione è negativa. La reazione di Wassermann, la reazione di Sachs-Georgi sono negative.

La quantità delle urine oscilla fra 850-1000 cmc. La densità è 1017. La reazione è acida, il glucosio e l'indacano sono assenti, l'albumina raggiunge 8-12 ‰. Il sedimento è formato da una grande quantità di cilindri jalini e jalino-granulosi. All'esame con la luce polarizzata si riscontra modica quantità di granuli birifrangenti. Assenza di globuli rossi. La eliminazione della fenoftaleina raggiunge il 22 % in un'ora. La costante di Ambard è 0,19. La prova della diluizione dà cattivo risultato (quasi tutta l'acqua iniettata con fleboclisi bevuta è stata trattenuta). La prova di concentrazione dà esito buono (dens. 1035). La prova del rosso Congo per l'amilordosi è positiva; con le urine viene eliminato circa il 20 % del colore iniettato.

Si tratta di una glomerulo-nefrite cronica ad andamento molto prolungata, dove la sindrome di ritenzione idrica si è presentata particolarmente spiccata. È stata studiata in una fase piuttosto avanzata del processo; da notarsi la scarsa compromissione della capacità di concentrare in principio del periodo di osservazione.

All'entrata in Clinica si notano edemi cospicui e versamento pleurico bilaterale più considerevole a destra che a sinistra. Soggettivamente l'ammalato non accusa disturbi; l'appetito è buono e la digestione soddisfacente, l'alvo libero. Sottoposto a dieta lattea non si notano miglioramenti, gli edemi aumentano, il peso aumenta da 72 a 75, e la diuresi diminuisce da una media di 1000 a una media di 300-400. Nel sedimento, si osservano numerosi cilindri jalini e scarsi cilindri granulosi, mancando costantemente i globuli rossi. La pressione arteriosa passa da 130 a 150. Il giorno 18-XII viene aggiunta al latte una notevole quantità di carne (gr. 200 al giorno) e si nota nei giorni seguenti un peggioramento degli edemi che si fanno più considerevoli e il versamento pleurico aumenta rapidamente provocando lieve dispnea; il peso da 75 aumenta a 85 Kg.

Il giorno 30-XII viene ridotta la carne (gr. 50 al giorno) e si pratica una iniezione di novarsurol; questa è accompagnata da un notevole aumento delle urine (due litri) e il peso si riduce di 1 Kg. Successivamente la diuresi di nuovo scende a quantità simile alle precedenti. Nel successivo mese di febbraio si nota però un aumento notevole della diuresi e una considerevole diminuzione del peso. Gli edemi si riducono notevolmente e le condizioni generali migliorano tanto che al 19 aprile lascia la Clinica apparentemente guarito. Dalla sua entrata fino alla dimissione dalla Clinica il paziente è stato sottoposto, salvo brevi periodi di interruzione, a terapia con CaCl (gr. 6-8 al giorno).

Durante i mesi di febbraio e marzo gli edemi sono andati ulteriormente riducendosi, e la diuresi si è complessivamente fatta più considerevole. Alla fine di marzo, epoca della dimissione, il paziente non presentava edemi, la diuresi era di 800-1000, la press. art. 160-90.

Caso VI — L. L., anni 12, scolaro. Pavia.

Gentilizio negativo. A tre anni soffrì di morbillo complicato da una forma broncopolmonare; dovette tenere il letto complessivamente tre mesi. All'età di sei anni contrasse polmonite lombare. A nove anni, nel mese di agosto, fu colpito da una forma diarroica epidemica, incominciata con febbre alta che però scomparve rapidamente; fu sottoposto a dieta lattea e tenne il letto per circa quattro settimane.

Nel gennaio del 1929 cominciò ad avvertire lieve malessere, senso di astenia, sensazione di gola secca e lieve dolenzia alle fauci che si esacerbava alla deglutizione;

dopo pochi giorni comparve un lieve edema malleolare seguito a pochi giorni di distanza da edema palpebrale. Tali edemi si sono mantenuti evidenti per circa un paio di mesi. Questi fatti non erano accompagnati da febbre, nè da cefalea, mancavano dolori articolari fatta eccezione di un dolore localizzato nel cavo del poplite a destra, comparso però tardivamente, circa 20 giorni dopo, che si esacerbava con i movimenti della gamba. L'articolazione del ginocchio era lievemente tumefatta. In tale epoca l'urine non erano molto abbondanti, circa mezzo litro nelle 24 ore, avevano colore lavatura di carne, leggermente torbide, sedimentavano abbondantemente dando un sedimento color posa di caffè. Visitato da un sanitario gli venne riscontrata cilindruria ed ematuria, fu fatta la diagnosi di nefrite acuta, venne posto a letto e a dieta lattea. L'amm. tenne il letto quattro mesi e alla fine di tale periodo le condizioni ritornarono soddisfacenti, le urine aumentarono di quantità (circa un litro nelle 24 ore), erano diventate limpide, però non si è potuto precisare se durante tale miglioramento la cilindruria e l'ematuria fossero scomparse. Il paziente si ritenne completamente guarito e riprese la vita normale.

Al principio del novembre 1930 però di nuovo le urine si fecero scarse, di colore lavatura di carne, discretamente dense e lasciavano nel vaso un sedimento abbondante, polverulento di color caffè. Mancava ogni sintomo subbiettivo, non mal di gola, non dolori articolari, non febbre, non edemi tanto che non desistette dalla sua vita abituale. I genitori del paziente si allarmarono per l'aspetto dell'urina. Visitato da un sanitario fu riscontrata albuminuria ed ematuria, fu posta diagnosi di nefrite, fu di nuovo posto a letto ed a dieta lattea; non si ottennero però risultati evidenti, venne inviato in Clinica dopo quattro o cinque giorni.

All'entrata in Clinica (8-XI-1930) non lamenta nessuna sensazione particolare, dorme bene di notte, non ha cefalea, non vertigini, non ottundimento, mancano sensazioni dolorose al faringe tanto spontanee che alla deglutizione, l'appetito è conservato, l'alvo è regolare, le urine sono abbondanti.

La costituzione scheletrica è normale, non porta segni di rachitismo. Stato di nutrizione generale buono. A carico dei linfatici si nota micropoliadenia alle ascelle, agli inguini e alle regioni laterali del collo. Mucose visibili ben irrorate. Cute di colorito normale, sollevabile in pieghe che subito scompaiono. Non si notano macchie particolari, non edemi in nessuna sede. Respiro 22. Polso 71. Press. mx 110, mn 65. Facies adenoidea. La dentatura è ben conservata, lingua è leggermente patinosa. Le tonsille sono ingrossate e non arrossate. Ghiandole sottomascellari appena ingrossate, non dolenti. Non bozza precordiale, itto non visibile, ma palpabile nel IV spazio intercostale di sinistra sull'emiclaveare; area cardiaca non ingrandita. Si avverte un lievissimo fremito in corrispondenza della punta. I toni sono ben udibili su tutti i focolai, però alla punta il primo tono è lievemente prolungato. Nulla a carico dell'apparato respiratorio. L'addome è globoso, simmetrico, ben trattabile, non si desta nessuna sensazione dolorosa alla palpazione. Alla palpazione suono timpanico su tutto l'ambito. Il fegato è ingrandito. In alto arriva fino alla 5ª costa, in basso deborda circa 2 dita dall'arcata costale, altezza massima 15 cm., non è dolente nè spontaneamente nè alla palpazione, il margine è piuttosto duro e non arrotondato.

L'esame del sangue dà: gl. rossi 4.890.000, gl. bianchi 6.000, Hb. 77 %, neutrofili 47 %, eosinofili 7 %, basofili 0, linfociti 33 %, monociti 7 %. Le proteine del siero sono 3,7 %, la sieralbumina 1,85 %, la siero-globulina 1,92 %, la colesterina è 2,72 ‰. Le urine di 24 ore raggiungono circa 500 cmc. ed hanno l'aspetto di lavatura di carne. La reazione è acida, la densità è 1022. Zucchero assente, albumina 12 ‰. Urea 10,60 %. Cloruri 4,78 %. Il sedimento presenta numerosi cilindri ematici, granulosi, jalini e moltissimi gl. rossi. Alla luce polarizzata si nota qualche granulo birifrangente. Nelle feci sono state osservate uova di tricocefalo. L'eliminazione della fenoftaleina raggiunge il 35 % in un'ora. La concentrazione massima raggiunta nella prova di concentrazione è 1025. La prova della diluizione dà un risultato mediocre, in circa due ore viene eliminato con le urine soltanto il 50 % dell'acqua bevuta. La costante di Ambard è 0,21. L'esame del fondo dell'occhio dà reperto normale.

È un caso di glomerulo-nefrite ad andamento cronico, con riacutizzazioni e miglioramenti, la sindrome di ritenzione idrica non è mai stata molto grave benchè l'ipoproteinemia e l'iperlipenemia fossero molto spic-

cate. Il caso è stato seguito per 2 anni e si è verificato come esito un rene grinzo secondario.

In un primo periodo dal novembre del 1930 al gennaio del 1931 la sintomatologia è stata quella iniziale di glomerulo-nefrite acuta, albuminuria notevole, ematuria, edemi spiccati, in seguito si verificava una attenuazione profonda di tali sintomi, pur persistendo l'ematuria che non è mai completamente cessata. L'ammalato abbandonava volontariamente la Clinica. Vi ritornava il 2-XII-1931 cioè dopo circa 1 anno con la stessa sintomatologia. Di nuovo albuminuria, cilindruria, ematuria spiccata, soltanto gli edemi erano meno considerevoli del primo periodo di degenza, evidentemente si era verificata una riacutizzazione; di nuovo lasciava la Clinica migliorato, ma non completamente guarito il 5-I-1932. Ma era costretto a farsi di nuovo ricoverare il 20-I-1932 per una nuova riacutizzazione, questa volta però la sintomatologia differiva per una assenza completa degli edemi, mentre tutti gli altri sintomi si presentavano molto spiccati. Il 2-III-1932 veniva dimesso notevolmente peggiorato per quanto riguarda la sindrome azotemica, migliorato per quanto riguarda la sindrome urinaria. Complessivamente la pressione arteriosa ha oscillato fra 110-65 e 120-80.

Caso VII. — Z. G., anni 25, operaio, coniugato, Bornasco.

Gentilizio negativo. Non ha sofferto forme esantematiche infantili. Ha atteso ai lavori nei campi dalla giovinezza fino al 1928, si impiegò allora in uno stabilimento di seta artificiale. All'età di 20 anni ha prestato servizio militare.

Alla metà gennaio 1929 ammalò di pleurite essudativa destra; venne curato con applicazioni di vescicanti. Per tale malattia il paziente tenne il letto per una quindicina di giorni dopo dei quali riprese il lavoro. E per una decina di giorni potè attendervi non notando che un certo senso di spossatezza generale Verso la metà del febbraio notò che le gambe si facevano alquanto gonfie specialmente verso sera; a tale fatto si accompagnava da senso di tensione e di dolore ai polpacci e ai malleoli. Le urine andavano facendosi scarse scure, di colorito brunastro e comparvero dolori alle regioni lombari, che erano più accentuati alla sera. Contemporaneamente a questi fenomeni comparivano rialzi termici serotini. Non ebbe allora tosse, non cefalea, non disturbi visivi.

All'ingresso in Clinica 17-II-1929 lamenta senso di debolezza generale, anoressia, però la digestione si compie regolarmente. Non lamenta cefalea. Ha leggera tosse con emissione di scarsissimo escreato mucoso. L'alvo è regolare, la diuresi è scarsa. Non ha dolori articolari. È di bella costituzione scheletrica, il colorito è alquanto pallido. Si nota leggero edema diffuso, evidente in tutto il corpo; gli arti presentano edemi spiccati. Il polso è ritmico, alquanto teso, frequenza 78; Pr. Mx. 160, Pr. Mm. 100.

Nulla si osserva a carico della bocca e retrobocca. Tonsille normali senza alcuna nota di processo infiammatorio presente o di recente pregresso. Nell'inspirazione l'emitorace destro si solleva un po' meno di quello sinistro. Esiste un'apicite tubercolare bilaterale (conferma radiografica). Non esiste bozza precordiale; alla palpazione non si apprezzano fremiti, l'itto della punta si fissa nel V spazio intercostale appena all'interno della mammillare; alla percussione si delimita un'area ingrandita. Il fascio è di ampiezza normale. All'ascoltazione toni puri su tutti i focolai; si nota il secondo tono nell'aorta leggermente accentuato. L'addome non presenta segni di versamento; il fegato deborda di 2 dita dall'arcata e piuttosto duro, l'area splenica è di ampiezza normale e in situ; i reni non sono palpabili.

L'esame del sangue dava: gl rossi 3.900.000, gl. bianchi 9.500, Hb. 60, valore globulare 0,98. La formula leucocitaria è: neutrofili 76 %, eosinofili 6 %, basofili 1 %, linfociti 7 %, monociti 10 %. Le prot. del siero sono gr. 5,95 %; la sieroalbumina è 2,84 %, la sieroglobulina è 3,11 %, l'azotemia 0,27 ‰. Costante di Ambard 0,06.

Le urine oscillano fra 200-300 cmc. in 24 ore, la reazione è acida, la densità è 1025. L'albumina è gr. 4-5 ‰. Le reazioni per il glucosio e l'indacano sono negative. I cloruri sono 12 ‰. L'urea 6,7 ‰. Il sedimento è formato da cilindri jalini e jalino-granulosi, numerosi globuli rossi, scarsi globuli bianchi. Alla luce polarizzata non si notano formazioni birifrangenti.

La funzione renale si presenta molto alterata (la prova della bevuta dà eliminazione in 2 ore del 50 % dell'acqua bevuta); la capacità di concentrare non è profondamente alterata (densità massima raggiunta nella prova della concentrazione 1030).

L'esame dello sputo è negativo per il Koch. L'esame del fondo dell'occhio dimostra un lieve edema della retina.

Durante la degenza si è notato un certo miglioramento delle condizioni polmonari. I fatti umidi descritti si sono fatti meno evidenti Gli edemi sono pressochè scomparsi. Il peso del corpo, che all'ingresso dell'infermo in Clinica era di Kg. 72, è sceso a Kg. 70. Soggettivamente il paziente è migliorato. L'urinazione si è fatta più abbondante, raggiunge dopo 4-5 giorni di degenza una media di 1500-2000 cmc. nelle 24 ore; la densità scendeva a 1016; il tasso dell'albumina aumentava; oscillava da gr. 4 a gr. 7 ‰; esisteva sempre sangue, specie microscopicamente ed era costante la presenza di cilindri jalini e jalino-granulosi nel sedimento. La pressione arteriosa ha oscillato intorno al 160-100.

Dal 15 marzo al 12 aprile le condizioni dell'apparato respiratorio sono leggermente peggiorate; frequentemente si ascoltano scarsi rantoli a piccole bolle nelle due regioni infrascapolari. La tosse è un po' aumentata per quanto l'espettorato si sia mantenuto scarso. L'urinazione si è fatta ancora più abbondante mantenendosi sui 2500 cmc. in media nelle 24 ore; il peso specifico si è abbassato, aggirandosi sui 1012; esisteva sempre albuminuria per quanto diminuita 1 1/2-2 ‰ con cilindruria e presenza di elementi del sangue nel sedimento; non piuria; mai disturbi vescicali. La pressione massima era diminuita leggermente aggirandosi su 150-90.

Si tratta di una glomerulo-nefrite cronica con decorso prolungato, è evidente il notevole peggioramento della funzionalità renale durante il decorso.

*
* *

Complessivamente in alcuni dei casi studiati si nota ritenzione idrica persistente fino alla fine o per tutta la durata della osservazione, in altri invece con il progredire della forma, la sintomatologia di ritenzione idrica si attenua e si stabilisce una sintomatologia di ritenzione azotata. E meglio precisando.

Il caso I (R. Ch.) è una nefrosi lipoidea di particolare gravità. Non si trovano antecedenti di malattie infettive e la sindrome si presenta con caratteristiche di una notevole purezza, sia per la lunga durata del decorso clinico e per le remissioni con guarigione apparente, che per i singoli sintomi. Esisteva difatti una ipoproteinemia molto accentuata e una iperplipemia molto elevata. Nelle urine l'albuminuria era molto considerevole. La funzione renale di concentrare si è invece presentata buona. L'anasarca non si è modificato, anzi negli ultimi periodi è andato facendosi più considerevole. Il quadro sintomatico non ha così presentato variazioni riguardo gli edemi e si è mantenuto costante.

Il caso II (N. F.) è una nefrosi amiloidea, comparsa in soggetto con lungo e travagliato passato tubercolare. L'evoluzione delle lesioni intestinali tubercolari ha complicato la sintomatologia, evidentemente si deve a tale interferenza la scarsa entità degli edemi, probabilmente attenuati dalle scariche diarroiche profuse, la rapidità del decorso, ecc. La diagnosi di amiloidosi è poi confermata in vita dalla prova del rosso Congo e dal reperto autoptico. Per quanto riguarda il comportamento funzionale dell'emuntorio renale con le prove di diluizione e con le prove di concentrazione non si sono verificate notevoli variazioni.

Il caso III (E. C.) è una nefropatia mista subacuta con ben evidenti i caratteri degenerativi, elevata albuminuria, edemi, spiccata ipoproteinemia. La funzione renale di concentrare si è presentata non profondamente alterata. La paziente è stata studiata quando il processo spontaneamente si avviava a guarigione.

Il caso IV (S. B.) è una forma di nefropatia mista prevalentemente degenerativa di durata particolarmente lunga. La funzionalità renale di concentrare si è presentata discretamente conservata in un primo periodo, mentre erano considerevoli gli edemi, nel decorso ulteriore di essa, la sintomatologia prevalentemente di ritenzione idrica si riduceva senza che si stabilisse una sintomatologia azotemica; in altre parole il processo termina con una guarigione sintomatica completa.

Nel caso V (B. A.) si tratta di una forma mista con una sintomatologia nefrosica molto spiccata, l'elevata tensione arteriosa e la presenza di eritrociti nel sedimento ne dimostra la natura glomerulare, e dato il comportamento di fronte alla prova del rosso Congo si deve ammettere che a tali fatti si sia aggiunto un certo grado di degenerazione amiloidea. Quando l'ammalato è caduto sotto osservazione la malattia durava già da tempo, la funzione renale di concentrare era però ancora discretamente conservata e gli edemi considerevoli.

Nel caso VI (L. L.) si tratta di una glomerulo-nefrite ad andamento cronico molto prolungato. Sintomaticamente il quadro presenta molto spiccate le caratteristiche del processo flogistico in principio ed in seguito molto spiccate quelle del processo sclerotico, ad un grave quadro di glomerulonefrite succede un quadro di rene grinzo. Va sottolineata la mancanza di ipertensione anche quando tardivamente si è stabilita una grave insufficienza renale. L'osservazione di questo caso si estende per un periodo di diversi anni dal principio della fase acuta al tardivo stabilirsi di una sintomatologia da rene grinzo secondario.

Nel caso VII (Z. G.) si tratta di una glomerulo-nefrite incominciata con evidente ritensione idrica, in seguito gli edemi sono scomparsi e si è stabilita una evidente deficienza del potere di concentrare. In complesso l'evoluzione del caso è stata studiata per un lungo periodo durante il quale si è stabilito una sintomatologia di rene grinzo secondario.

Tutti questi malati hanno rigorosamente tenuto il letto per tutta la durata dell'osservazione. Salvo indicazione contraria, sono stati posti a dieta esclusivamente lattea.

Con tale alimentazione si è inteso evitare le facili e note interferenze esercitate dalle diete, del cloruro di sodio, dai proteidi, ecc. sull'andamento degli edemi. D'altro lato una identità di dieta in alcune fasi del processo era necessaria per la possibilità di confronti.

In tutti questi casi di nefropatie, sono stati determinati i caratteri più importanti del sangue e le sue modificazioni e sono state praticate nei diversi stadi della malattia prove di carico idrico e di concentrazione.

I. - Analisi di alcuni dati.

A) *Variazioni delle proteine e della pressione colloido osmotica del siero.*

Si considera come tipica delle nefropatie croniche che si accompagnano ad edemi spiccati una riduzione considerevole dei proteidi totali del siero, tale ipoproteinemia è dovuta sopratutto ad una diminuzione delle frazioni più disperse (siero-albumina), le frazioni proteiche meno disperse (siero-globulina) possono essere normali o anche aumentate. Riduzione dei proteidi del siero ed in special modo della siero-albumina si osservano in numerose

Variazioni delle proteine e della pressione colloido-osmotoica del siero durante il decorso.

Caso	Data	Azoto non proteico %	Proteine totali %	Siero-albumina %	Siero-globulina %	Rapporto alb. glob.	Pressione osmotica colloidale determinata	Pressione colloido osmotica calcolata	Osservazioni
I. R. C.	5/12 1930	0.036	4.22	0.92	3.30	0.03	13	13.22	
	7/12 1930	0.038	4.25	0.91	3.34	0.03	14	15.05	Dopo calcio cloruro.
	10/12 1930	0.025	4.15	0.212	3.938	0.05	10.7	9.28	Dopo 2 iniezioni di Novarsurol.
	12/12 1930	0.045	4.13	0.32	3.83	0.1	8	7.8	Dieta carnea.
	27/12 1930	0.048	4.20	0.85	3.35	0.2	12	9.62	Id. id.
	8/ 1 1931	0.066	3.80	1.05	2.75	0.3	12.5	12.78	Somm. di 20 gr. di urea.
	12/ 1 1931	0.080	2.122	1.155	1.67	0.6	15	13.85	Dopo 7 giorni di opoterapia tiroidea. Quantità giornaliera corrispondente a 2,5 di sostanza fresca.
II. N. F.	5/ 1 1930	0.043	4.28	1.75	2.53	0.69	16	18	Dieta lattea idrocarbonata.
	13/ 1 1930	0.043	4.30	1.80	2.50	0.70	—	17.4	Dopo 8 giorni di dieta carnea.
	19/ 1 1930	0.076	3.50	1.50	2.00	0.75	15	13.4	Cloruro di calcio e novarsurol.
III. E. C.	27/ 4 1931	0.054	5.69	3.08	2.61	1.18	—	28	Dieta lattea.
	3/ 5 1931	0.047	5.98	3.52	2.46	1.4	—	29.9	Id. id.
	28/ 5 1931	0.045	6.80	3.96	2.84	13	—	36.1	Id. id.
IV. S. G. I. degenza	23/ 2 1932	0.049	4.72	2.02	2.70	0.74	—	20.54	Dieta lattea veget.
	27/ 2 1932	0.062	4.81	2.90	1.91	1.5	—	25.5	Dieta carnea.
	10/ 3 1932	0.052	4.90	2.80	2.70	1.3	—	22.1	
II. degenza	7/ 6 1932	0.052	2.10	0.98	1.12	0.8	—	9.56	Dieta lattea veget.
	5/ 7 1932	0.098	3.10	1.20	1.90	0.60	—	12.4	
	25/ 7 1932	0.065	4.78	2.25	2.53	0.90	—	22.5	Somministr. tiroide gr. 2,5 al giorno.
	30/ 7 1932	0.052	4.22	2.32	1.90	1.7	—	21.1	
	10/ 8 1932	0.048	4.56	2.52	1.84	2	—	22.4	
	15/ 8 1932	0.055	4.72	2.85	1.87	1.5	—	30.0	Opoterapia tiroid. Quantità equiv. a gr. 2,5 di sostanza fresca.
	20/ 8 1932	0.053	4.46	3.12	1.34	2	—	26.1	Dieta carnea oltre la tir.
	25/ 8 1932	0.055	4.50	2.91	1.60	1.8	—	24.3	Id. id.
	30/ 8 1932	0.055	5.95	3.26	2.69	1.2	—	29.6	Id. id.
	10/ 9 1932	0.056	7.62	5.70	1.92	2.4	—	44	Id. id.
	10/10 1932	0.055	6.91	5.70	1.21	2.5	—	43.4	Dieta comune: Sospesa l'opoterapia tiroidea.
	20/10 1932	0.055	7.50	5.73	1.77	3.4	—	44	Id. id.
	4/10 1932	0.053	7.70	5.75	1.95	3	—	44.2	Id. id.
V. B. A.	4/12 1929	0.065	4.35	2.58	2.77	8.99	22.3	2.3	Dieta lattea.
	8/12 1929	0.050	4.88	2.60	2.28	1.1	23.5	24	Dopo 5 g. dieta lattea e calcio cloruro.
	18/12 1929	0.050	5.98	2.95	2.03	1.5	25	26	Dopo 2 g. di dieta carnea.
	28/12 1929	0.080	5.32	3.25	2.07	1.6	—	28.15	Dopo 6 g. dalla dieta carnea.
	3/ 1 1930	0.062	4.26	2.30	1.90	1.2	—	22	Dopo 12 g. dalla dieta carnea.

Caso	Data	Azoto non proteico %	Proteine totali %	Siero-albumina %	Siero-globulina %	Rapporto alb. glob.	Pressione osmotica colloidale determinata	Pressione colloido osmotica calcolata	Osservazioni
	18/ 1 1930	0.056	4.38	2.28	2.10	1	—	21	Dieta lattea.
	7/ 3 1930	0.058	5.02	2.39	2.71	0.8	—	—	Id. id.
	28/ 3 1930	0.063	4.93	2.28	3.45	0.9	20	22	Id. id.
	3/ 4 1530	0.062	4.98	2.57	2.41	0.9	25	24.5	Id. id.
VI. L. L. I. degenza	10/ 9 1930	0.030	3.7	1.85	1.92	1.0	—	17.17	Dieta lattea.
II. degenza	15/12 1931	0.057	3.18	1.80	1.38	1.3	—	16.2	Id. id.
	17/12 1931	0.055	3.40	1.60	1.80	1.88	—	12.4	Id. id.
	26/ 1 1932	0.042	3.82	2.80	1.02	2.3	—	23	Dopo 7 giorni di dieta carnea.
	29/ 1 1932	0.057	4.97	2.39	2.58	0.9	—	35	Dieta lattea.
	4/ 2 1932	0.068	5.75	3.02	2.73	0.9	—	27.6	Id. id.
	15/ 2 1932	0.053	4.22	2.78	1.44	2.0	—	27.6	Id. id.
VII. Z. G.	22/ 2 1929	0.028	5.95	2.84	3.11	0.80	28	27.50	Dieta latteo-idrocarbonata costante
	30/ 2 1929	0.042	—	—	—	—	—	—	
	10/ 3 1929	0.058	6.00	2.57	3.41	0.70	—	26	
	28/ 3 1929	0.092	5.20	2.86	2.11	1.3	—	26.4	
	5/ 4 1929	0.070	6.21	3.60	2.61	1.5		30.1	

altre forme morbose, se però si fa eccezione per gli edemi da fame e per gli edemi degli epatici con spiccate ritensioni idriche, l'ipoproteinemia raggiunge difficilmente il grado che si osserva nelle nefropatie con edemi, a questo proposito queste vengono così ad essere caratterizzate non dall'ipoproteinemia, ma piuttosto dal grado spiccato di essa.

Nei casi qui studiati sono state determinate le proteine totali del siero, la siero-albumina e la siero-globulina, seguendo la tecnica di Howe. L'azoto non proteico è stato determinato su siero defecato con acido tricloroacetico al 20 %. La pressione colloido-osmotica è stata determinata direttamente con osmometri con membrana di cellofano e indirettamente dai valori della sieroalbumina e della sieroglobulina secondo i coefficienti di pressione colloidale di Govaerts.

Normalmente con tali tecniche i proteidi del siero raggiungono gr. 6-8 % (valore medio 7,84 %), la siero albumina gr. 4-5,5 % (valore medio 4,5 %), la sieroglobulina gr. 2-3 % (valore medio gr. 2,56 %). Il rapporto albumina-globulina varia fra 1,48 2,50, in media è 1,8. La pressione colloido osmotica oscilla fra 37 e 40 cm. di H_2O, in media è 39 cm.

Per evitare di praticare sottrazioni di sangue troppo copiose nelle determinazioni seguenti ho generalmente estratto 35-40 cmc. di sangue, con i 20 cmc. di siero ottenuto determinavo le proteine totali su 0,5 cm., la siero-albumina su 0,5, l'azoto non proteico è stato determinato sul coagulo omogeneizzato dopo defecazione con acido tricloracetico al 20 %. Le lipine sono state determinate su circa 20 cm. di siero.

Nei casi studiati, come risulta dai dati a pag. 16 i valori delle proteine totali osservati sono stati in complesso molto bassi e fra le diverse frazioni

particolarmente ridotta appariva la sieroalbumina, il rapporto alb.-glob. era così in misura notevole diminuito. Nel caso I per la sieroalbumina si sono notati valori estremamente bassi e si può dire che in questo caso per un certo periodo la sieroalbumina era quasi scomparsa, il rapporto alb.-glob. raggiungeva difatti 0,05. Pure negli altri casi i valori erano notevolmente bassi, pure essendo più considerevoli. Per quanto riguarda la forma morbosa dei diversi casi studiati è evidente che le riduzioni più considerevoli della sieroalbumina ed i più bassi valori del rapporto si sono osservati prevalentemente nelle forme degenerative (caso I-II), mentre nelle forme miste tanto la sieroalbumina che il rapporto album. :globul. non hanno raggiunto valori tanto ridotti. La pressione colloidale del sangue era naturalmente abbassata e tanto più abbassata, quanto più erano scarse le proteine e quanto più era diminuito il rapporto album. :globul.

Già in altre ricerche ho potuto confermare lo stretto rapporto fra la quantità delle proteine del siero e la pressione colloidale del siero. Tale rapporto già sostenuto da Govaerts è stato confermato da me e successivamente da Cionini, i reperti ottenuti nei casi presenti concordano anch'essi pienamente con l'asserto di una stretta relazione fra quantità dei proteidi e pressione colloidale.

Durante il decorso e verosimilmente in rapporto con alcuni interventi terapeutici e con variazioni della dieta si sono osservate modificazioni dei proteidi e della pressione colloidale in alcuni casi.

Non pare però che fra gli interventi terapeutici praticati la somministrazione di cloruro di calcio, di urea, e le iniezioni di diuretici mercuriali abbiano esercitato un'azione evidente sui proteidi del siero; in particolare la somministrazione di calcio non ha provocato nei casi presenti gli aumenti della sieroalbumina che (v. casi I, II) sostiene di aver osservati Blum. Anzi è evidente come con la somministrazione dei diuretici mercuriali si sia verificato un abbassamento dei proteidi da siero e della pressione colloidale.

Tali reperti confermano i reperti sperimentali di Govaerts sul meccanismo di azione essenzialmente renale della diuresi da diuretici mercuriali, e quelli di Grenels sull'azione diuretica dell'urea, che portano alla conclusione che l'azione di tali sostanze sia dovuta ad una modificazione della funzionalità del parenchima renale.

Per quanto riguarda la somministrazione di urea questa faceva aumentare il valore dell'azoto non proteico, e ciò anche nel caso R. Ch. dove la capacità di concentrare del rene era perfettamente conservata; tanto che dopo somministrazione di urea le urine raggiungevano una densità 1040.

In alcuni casi durante la dieta ricca di proteidi si sono verificati aumenti evidenti dei proteidi e fra questi era particolarmente aumentata la sieroalbumina; nella nefrosi lipoidea (caso I) si notava difatti un evidente aumento della sieroalbumina che di gr. 0,21 aumentava a gr. 1,50, mentre la sieroglobulina diminuiva, tanto da ottenere un aumento notevole del rapporto al glob.; nel caso VI, forma mista, si notava un aumento evidente dei proteidi e anche in questo caso tra questi era aumentata la siero albumina, che da gr. 1,8 raggiungeva gr. 3,2, contemporaneamente la globulina diminuiva e il rapporto alb. :glob. passava da 1 a 2. Ma dove è stato più evidente un aumento dei proteidi durante la sola dieta carnea è nel IV caso dove si verificava la sieroalbumina da gr. 0,9 passava a 2,85.

Tali variazioni dei proteidi sembrano tanto più notevoli se si tiene presente che nei soggetti normali i valori delle proteine del plasma tendono ad essere costanti all'infuori delle variazioni fisiologiche (idremia fisiologica in rapporto ai pasti, alle bevute e ad altri interventi diversi), che hanno una durata di poche ore, e che nei casi patologici l'ipoproteinemia presenta aumenti spontanei molto raramente.

In questi casi tali aumenti della sieroalbumina si sono osservati solo durante la dieta carnea, con la sospensione di essa si è avuto un ritorno ai valori iniziali; fa eccezione il IV caso dove l'aumento dei proteidi è persistito anche successivamente durante dieta lattea. Nel II e V caso dove esisteva nefrosi amiloidea, tale fatto non si è verificato e le proteine del siero non hanno presentato aumenti durante la dieta di carne.

L'opoterapia con tiroide ha dato in alcuni casi risultati particolarmente evidenti; nel caso I la somministrazione di preparati di tiroide in quantità corrispondenti rispettivamente a gr. 2,5 di tiroide fresca al giorno: è stata seguita a distanza di pochi giorni di un evidente aumento della sieroalbumina che da 1,05 passava a gr. 1,55 arrivando a valori più considerevoli di quelli ottenuti nello stesso caso con la semplice dieta di carne, e il rapporto alb. :glob. da un minimo di 0,03 passava a 0,6. Nel caso IV, si è verificato lo stesso fatto e da 2,5 la sieroalbumina si portava a 3,12, anticipando dati esposti in seguito, mentre nel primo caso tale variazione della crasi proteica del sangue non era seguita da nessuna variazione della diuresi, nel secondo caso era seguito da un cospicuo aumento delle urine e dalla scomparsa degli edemi.

L'opoterapia tiroidea si è presentata invece inefficace nei casi II e V. Mi pare vada notato che l'opoterapia tiroidea è così risultata efficace nei casi dove con la dieta carnea si erano già verificati aumenti della sieroalbumina.

Tardivamente nel caso L. L., forma mista che ha presentato una durata molto prolungata si è notato durante dieta lattea e senza somministrazione di medicamenti un aumento dei proteidi ed in particolare della sieroalbumina che pur senza raggiungere dati fisiologici si presentavano molto più abbondanti, si era contemporaneamente a tale aumento notevolmente ridotta albuminuria.

La pressione colloido-osmotica nel suo andamento durante il decorso clinico ha seguito le variazioni dei proteidi e del rapporto alb.-glob. Ha pertanto presentato nei casi IV-V un aumento contemporaneamente alla dieta di carne e durante la terapia tiroidea; da notarsi che con tale terapia non si sono modificati i coefficienti di pressione della sieroalbumina, e della sieroglobulina, difatti i valori di pressione colloido-osmotica direttamente determinati sono eguali a quelli calcolati dal tasso della sieralbumina e della sieroglobulina.

L'azione dei prodotti opoterapici di tiroide e della dieta carnea sulle proteine del siero, già osservata da numerosi autori specialmente nella nefrosi, può verificarsi evidentemente anche in casi di nefropatia mista cronica con notevole riduzione delle proteine del siero.

È inoltre evidente che in questi casi a tali aumenti dei proteidi si accompagna un aumento dell'azoto non proteico del sangue e a priori in essi l'azotemia sarà tanto più considerevole quanto più è compromesso il potere di

concentrazione del rene. L'evidente influenza esercitata da una dieta ricca di proteidi sul tasso dei proteidi del siero pare in contrasto con il concetto di un'alterata elaborazione dei proteidi del siero da parte degli organi o dei tessuti a ciò deputati ed è in armonia con i dati recenti di Cipriani, che ha studiato il comportamento del siero di nefrotici e di nefretici di fronte a sieri precipitanti, concludendo che non è dimostrabile con tale mezzo una dificente elaborazione delle proteine alimentari.

In ogni modo il comportamento è diverso secondo i casi, in alcuni con dieta proteica si ha aumento della sieroalbumina, in altri tale fatto non si verifica e si noti, anticipando i dati oltre esposti, non si può notare un rapporto fra tali diversi comportamenti e l'entità e le variazioni dell'albuminuria. È verosimile che a questo proposito l'organismo possa trovarsi in condizioni funzionali diverse, condizioni ancora oscure e di difficile interpretazione.

B) *Variazioni delle lipine e in particolare della colesterina.*

Nei casi studiati ho pesato le lipine totali del siero estraendo con etere dopo saponificazione, sull'estratto etereo ho determinato la colesterina con il metodo ponderale di Windhaus. Nel VI caso però è stata determinata soltanto la colesterina con il metodo di Authenrieth e Funk. Normalmente con tali metodi le lipine del siero raggiungono circa gr. 5-8 ‰. La colesterina raggiunge gr. 1,4 ‰ circa. Il rapporto lipine-colesterina è di circa 0,21.

Ho anche determinato in alcuni casi il potere lipolitico del siero con il metodo di Rona prendendo come termine di confronto per ogni determinazione il siero di un soggetto in condizioni perfettamente fisiologiche.

In tutti i casi riportati il contenuto in lipine del siero si è presentato e si è mantenuto notevolmente elevato; nel caso I le lipine raggiungevano un valore di 30 gr., cioè più di 6 volte il normale, va ricordato come in questo caso il siero presentasse l'aspetto nel latte sia per il colore che per l'opacità. In confronto con il valore normale di 0,2 il rapporto lipine-colesterina nel caso I presenta valori perfettamente normali, cioè la colesterina si presentava aumentata in misura esattamente proporzionale alle altre frazioni lipiniche. Negli altri casi di nefropatia mista i valori delle lipine sono non meno elevati, ma a differenza del caso I in essi la colesterina era relativamente maggiormente aumentata delle lipine totali ed il rapporto lipine colesterina è leggermente superiore al valore normale.

Inoltre in alcuni casi il rapporto colesterina-lipine ha presentato variazioni molto scarse tanto da poter essere considerata costante, in altri casi ha invece presentato variazioni piuttosto sensibili.

La dieta ricca di proteidi (carne) e di colesterina ha avuto infatti in alcuni casi una netta influenza (casi I, IV, VI) e durante la dieta si sono notati evidenti e notevoli aumenti. La sospensione di tali alimenti era seguita da un ritorno delle lipine a valori vicini a quelli iniziali.

In rapporto con tali aumenti delle lipine nel caso V e VI si è potuto osservare la comparsa di un aspetto nettamente lattescente del siero che però scompariva con il ridursi nuovamente delle lipine ai valori iniziali dopo sospensione della dieta ricca di grassi o di colesterina.

Il potere lipolitico del siero nei casi dove è stato determinato si è presen-

tato ridotto più o meno profondamente. Nel I caso era quasi scomparso nel caso IV e V era notevolmente diminuito. Pare degno di nota che il potere lipolitico del siero si sia presentato più profondamente compromesso nei casi dove erano maggiormente aumentate le lipine del siero.

Si è sostenuto da Fisberg che l'aumento delle lipine e in particolare delle frazioni lipoidee di esse nei nefrotici e nelle altre forme dove si verifica una ipoproteinemia sia espressione di un fenomeno di compenso in quanto tale aumento delle frazioni lipiniche tenderebbe a mantenere più elevata che non

Variazioni delle lipine, in particolare della colesterina durante il decorso.

Caso	Data	Lipine totali	Colesterina totale	Rapporto Colest.: lip. tot.	Potere lipolitico del siero	Osservazioni
I. R. Ch.	5/12 1930	29.60	6.5	0.21	—	
	10/12 1930	29.92	6.2	0.20	assente	Dopo iniez. di novasurol.
	8/ 1 1931	31.26	7.5	0.20	—	durante dieta carnea.
	12/ 1 1931	42.58	7.8	0.20	assente	Dopo 7 g. di dieta carnea e di terapia tiroidea.
II. N. F.	5/ 1 1930	14.3	2.8	0.20	—	Dieta lattea carbon.
	19/ 1 1930	15.1	2.68	0.17	—	Dopo 8 giorni di dieta carnea.
III F. E.	27/ 4 1931	—	2.30	—	—	Dieta lattea.
	3/ 5 1931	—	—	—	—	Id. Id.
	4/ 5 1931	—	2.20	—	—	Id. Id.
IV. S. G.	23/ 2	22.35	5.08	0.23	0.30	Dieta lattea.
	27/ 7 1932	21.02	5.30	0.25	—	Id. Id.
	20/ 8 1932	28.51	6.21	0.22	—	Dieta carnea e opoter. tir.
		25.22	5.80	0.23	0.60	Id. Id.
V. B. A.	4/12 1929	11.5	2.43	0.28	assente	Dopo 2 g. di dieta carnea.
	28/12 1929	12.21	3.57	—	—	Dopo 6 g. dalla dieta carnea.
	3/ 1 1931	—	2.85	0.32	assente	Dopo 12 g. dalla dieta carnea.
	18/ 1 1931	11.58	2.52	0.28	—	Dieta lattea.
VI. L. L. 1. p. degenza	8/ 4 1932	—	2.72	—	0.60	Dieta lattea.
	15/ 4 1932	—	3.50	—	0.60	Dopo 7 g. dieta carnea.
II. p. degenza	17/12 1931	—	2.52	—	—	Dieta lattea.
	27/ 1 1932	—	3.97	—	—	Dopo dieta carnea.
	4/ 2 1932	—	3.8	—	—	Dieta lattea.
	15/ 2 1932	—	3.9	—	—	Dieta lattea.

fosse compatibile dati i proteidi, la pressione colloido-osmotica. Tale ipotesi, che sarebbe contraddetta anche dal fatto che tale aumento delle lipine è contemporaneo in molti casi ad aumento della siero albumina e della pressione colloidale, è stata contraddetta da Achard e dai suoi collaboratori che escludono che le lipine abbiano un'azione sulla pressione colloido-osmotica del plasma. Anche nei casi presenti i valori della pressione colloidale de-

terminata con l'osmometro si sono presentati con approssimazione notevole simili a quelli calcolabili del tasso dei proteidi secondo i coefficienti di Govaerts. I valori della pressione colloidale del siero determinati con l'osmometro non vengono modificati in modo sensibile dal contenuto in lipine del siero, cioè le lipine non modificano i valori della pressione colloidale. L'aumento delle lipine ed il loro particolare e anormale comportamento in rapporto a diete diverse in questi casi è legato evidentemente ad alterazioni profonde del ricambio dei grassi di cui è pure espressione la diminuzione del potere lipolitico del siero, ma non è possibile attualmente stabilire una netta relazione con altre alterazioni di altri metabolismi. Però che un legame, per quanto oscuro, possa intercedere fra quelle alterazioni di cui è espressione l'ipoproteinemia e l'aumento delle lipine è verosimile, anche perchè sperimentalmente diminuendo con salassi o con la plasmofaresi i proteidi del plasma si nota un aumento delle lipine.

C) *Variazioni della diuresi e dell'albuminuria.*

Pare interessante confrontare tali variazioni dei proteidi e della pressione colloidale con l'andamento degli edemi e delle eliminazioni idriche attraverso il rene e attraverso l'emuntorio intestinale. Nella tabella seguente sono dati i valori della diuresi in diversi giorni contemporaneamente quelli dell'acqua eliminata attraverso l'emuntorio intestinale, ai valori dei proteidi eliminati con le urine ed ai valori dei proteidi e della pressione colloido-osmotica del sangue. Anche ad un'analisi superficiale è evidente come un rapporto di entità fra gli edemi ed i valori della pressione colloidale e l'eliminazione renale di acqua non si verifica. Si tratta però di forme dove la lesione renale è di diversa gravità e in cui diverse terapie diuretiche hanno avuto diverso esito e, ciò che più conta specialmente per le forme miste, in diversi stadi di evoluzione. Anche l'azione delle diverse terapie e delle diverse diete somministrate è stata accompagnata da aumenti o diminuzioni degli edemi in relazione con le eliminazioni di acqua che si presentava aumentata o diminuita.

Si presenta così difficile interpretare l'influenza che esercitano sulla diuresi dei diversi casi gli interventi terapeutici intesi a mobilitare ed a facilitare l'escrezione delle riserve idriche. Ed è pure difficile interpretare le cause da cui dipende una più o meno elevata diuresi dopo somministrazione dei diuretici. È però evidente come l'azione diuretica dei così detti diuretici osmotici (Cloruro di calcio, diuretici mercuriali) si eserciti indipendentemente da aumento dei proteidi del siero e della pressione colloido-osmotica anzi in alcuni casi è evidente una riduzione della pressione colloidale del siero durante l'azione del diuretico. Fra i casi studiati sono particolarmente istruttivi i casi (V, VII) dove con CaCl si è potuto ottenere un aumento considerevole e anche prolungato della diuresi. Tale comportamento è esattamente simile a quello già notato nei cardiopatici scompensati dove in alcuni casi si può ottenere cospicua diuresi pur restando invariata o diminuita la proteinemia e la pressione colloido-osmotica; l'azione esplicata dai diuretici è indipendentemente dalla pressione colloido-osmotica probabilmente dovuta ad un meccanismo prevalentemente renale. È chiaro in ogni modo che con tali interventi i rapporti fra la funzione renale di eliminazione dell'acqua, gli aumenti dell'idremia e la pressione colloido-

Variazioni della eliminazione di acqua attraverso l'emuntorio renale e attraverso l'emuntorio intestinale.

Caso	Data	Acqua eliminata con le urine	Densità urina	Acqua eliminata con le feci	Peso	Protidi perduti con le urine	Protidi del siero	Pressione colloidale del siero	Osservazioni
I. R. Ch.	7/12 1930	400	1028	1050	37.7	14.4	4.25	15	
	10/12 1930	1800	1008	350	37.8	—	—	—	Iniez. di Novasural.
	12/12 1930	680	1040	—	36	13	4.15	9.2	Dieta carnea.
	27/12 1930	400	1030	1500	38	17	4.13	7.8	
	8/1 1931	590	1023	—	—	—	3.8	12.8	Dopo somm. di 20 gr. di urea.
	11/1 1931	680	1008	1200	39	19	—	—	
	12/1 1931	500	1025	400	40	—	2.12	13.8	Dopo 7 giorni di opoter. tiroid.
	13/1 1931	200	1008	200	40	—	—	—	
II. N. F.	3/1 1930	100	1017	800	36.5	16	—	—	Diarrea profusa.
	4/1 1930	550	1017	—	36	17	—	—	Stiticizzanti.
	5/1 1930	600	10 6	200	36	10	4.28	18	Id.
	6/1 1930	870	1012	—	36.7	1.05	—		Id.
	8/1 1930	320	1017	800	33.7	2.5	4.30	13.4	
	18/1 1930	120	1017	1200	—	2.8	—		Diarrea profusa.
	19/1 1930	100	1017	1200	32	2.8	3.5		Id. id.
III. E. C.	27/4 1931	1400	1018	100	—	14	5.69	28	Dieta lattea.
	3/5 1931	700	1013	100	—	7	5.98	29.9	Id. id.
	23/5 1931	850	1013	100	—	5.6			Id. id.
	26/5 1931	1200	1012	120	—	0.5	6.80	36.1	Id. id.
IV. S. G.	5/2 1932	700	1018	100	58	10	—	—	Edemi arti inf.
	10/2 1932	800	1016	120	58	11.5	—	—	
I. degenza	15/2 1932	1000	1015	100	57.3	10	—	—	
	20/3 1932	1800	1012	100	56	9	4.81	20	
	22/3 1932	1000	1014	150	55.8	5	4.90	22.1	Succulenza malleolare.
II. degenza	8/5 1932	500	1017	—	61.1	8.2	—	—	Anasarca; dieta lattea.
	10/5 1932	600	1018	—	—	9.6	—	—	
	15/5 1932	250	1018	—	62.5	5.5	—	—	
	22/5 1932	350	1018	—	6[illegible].7	--	—	—	
	1/6 1932	600	1018	—	65.1	12	2.10	9.5	
	11/6 1932	500	1018	—	67.4	—	—	—	
	28/6 1032	400	1018	—	63.6	—	—	—	
	1/7 1932	600							
	9/7 1932	800	1017	—	62.9	5.6	3.10	—	
	14/7 1932	600	1018	—	55.9		—	—	
	22/7 1932	700	1018	350	—	4.2	—	—	Opoterapia tiroidea (gr. 2,5 ogni giorno); edemi scomparsi.
	3/8 1932	1700	1009	400	47.7	5.7	—	—	
	4/8 1932	1250	1013	300	46.2	3	4.36	22.4	
	15/8 1932	1150	125	350	46.2	3	4.72	30	
	20/8 1932	1300	1015	300	46.3	1.4	4.46	—	
	30/8 1932	1050	1016	—	47.7	0.8	—	—	
	7/9 1922	1100	1016	—	52.3		—	—	
	20/9 1932	1000	1016	—	53.5	0.5	—	—	
	30/9 1932							—	

Caso	Data	Acqua eliminata con le urine	Densità urina	Acqua eliminata con le feci	Peso	Proteidi perduti con le urine	Proteidi del siero	Pressione colloidale del siero	Osservazioni
	10/10 1932	100	1016	—	53	0.5	6.9	43.4	Sospesa la terapia tiroidea.
	20/10 1932	1000	1016	—	55	0.5	7.5	44	
	25/10 1932	1100	1016	80	56	0.5	—		
	4/11 1932	1000	1016	100	58	0.5	7.7	41.2	
V. B. A.	22/11 1929	1000	1013	—	71.4	8.5	—	—	Dieta lattea.
	10/12 1929	350	1017	—	75.6	4.8	4.88	24	Carne gr. 200 al giorno.
	20/12 1930	400	1017	—	82	6.4	5.96	26	
	5/ 1 1930	700	1015	—	82.6	7	4.26	22	Dieta lattea.
	15/ 1 1930	1500	1010	—	79	15	4.28	31	Paracentesi bilater.
	25/ 1 1930	1500	1010	—	77.4	10	—	—	Dieta lattea.
	3/ 2 1930	2000	1006	—	72	7	—	—	Id. id.
	10/ 2 1930	1000	1010	—	67	2	—	—	Id. id.
	15/ 2 1930	1000	1010	—	66				
	25/ 2 1930	800	1012	—	66	1	—	—	Id. id.
	5/ 3 1930	700	1015	—	70				
	10/ 3 1930	1500	1010	—	67	1.4	5.02	—	Id. id.
	20/ 3 1930	1000	1010	—	63	1.1	4.93	22	Id. id.
	2/ 4 1930	800	1012	—	63	1.2	4.98	24.5	Dieta lattea.
VI. L. L. I. degenza	10/ 9 1930	600	1012	—	39	4.2	4.2	—	
	15/ 9 1930	7.0	1010	—	38				
II. degenza	15/12 1931	800	1007	—	36.5	—	3.18	16.2	Id. id.
	17/ 1 1932	1600	1002	—	37	—	—	—	Dopo 7 giorni di dieta carnea.
	26/ 1 1932	1500	1002	—	37.2	—	3.82	—	
	4/ 2 1932	1500	1002	—	37.6	—	—	—	Dieta lattea.
	10/ 2 1932	1500	1002	—	37.9	3.7	—	—	Id. id.
	15/ 2 1932	1000	1002	—	38.3	1.8	5.75	—	Id. id.
	20/ 2 1932	1000	1002	—	38.5	0.25	4.2	27.6	
VII. Z. G.	22/ 2 1929	400	1017	—	68	2.2	5.45	27.5	Costantemente dieta lattea idrocarbonata cloruro di calcio (gr. 6-8 al giorno).
	5/ 3 1929	1000	1025	—	65.2	4	—	—	
	12/ 3 1929	2000	1011	—	64	6	6	26	
	25/ 3 1929	200	1012	—	63.6	4	5.2	26	
	5/ 4 1929	2400	1010	—	63.4	2.4	—	—	
	20/ 4 1929	2500	1008	—	63.4	1.25	6.21	30	
	1/ 5 1929	3000	1008	—	63.2	1.5	—	—	

osmotica già dimostrati in altre ricerche sul normale e su edematosi, sono profondamente modificati.

In alcuni casi ha avuto notevole importanza sull'andamento degli edemi, la quantità di acqua eliminata attraverso l'emuntorio intestinale. Particolarmente dimostrativo è a questo proposito il II caso, dove si sono avute eliminazioni acquose intestinali molto notevoli, tali da modificare l'andamento degli edemi che sono andati riducendosi notevolmente quando le quantità di liquido eliminate all'emuntorio intestinale erano molto abbondanti. Si potrebbe obbiettare a tale interpretazione che tali variazioni fossero dovute all'andamento delle alterazioni del rene in questo caso, ma tale ob-

biezione non regge poichè sospendendo gli stiticizzanti si ristabilivano condizioni simili alle iniziali in cui l'eliminazione intestinale di acqua prevaleva sulla eliminazione renale. In questo caso è anche evidente come riducendo con stiticizzanti la eliminazione idrica intestinale è stato possibile provocare, senza agire sulle altre condizioni un notevole incremento degli edemi e della diuresi. Inversamente nel caso IV la somministrazione di purganti salini ha provocato aumento dell'acqua eliminata con le feci riducendo gli edemi mentre la diuresi si manteneva invariata.

Pare vada sottolineato che il comportamento dei proteidi dal sangue non presentava modificazioni; contemporaneamente a tali modificazioni delle eliminazioni idriche. In precedenti ricerche si è potuto osservare come in casi di cirrosi epatica si può ottenere una riduzione degli edemi, promovendo con purganti uno stato diarroico e senza influire sulle pressione colloido-osmotica. Nel caso presente si è constatato il fatto opposto, riducendo la diarrea si è provocato aumento degli edemi.

Tenuto conto di tali interferenze, confrontando il grado e l'andamento degli edemi con i valori della pressione colloido-osmotica del siero è evidente come in alcuni casi si ha un rapporto evidente fra i due fatti, in quanto gli edemi sono particolarmente considerevoli nei casi (casi I-II) con pressione molto bassa, mentre in altri casi (casi V-VI-VII) pur restando la pressione colloidale praticamente press'a poco invariata e bassa gli edemi si possono ridursi e scomparire.

Da tale punto di vista dei rapporti fra entità della diuresi e pressione colloidale vanno considerati i casi dove si è verificato un aumento della pressione colloidale: nel caso I si è verificato infatti un evidente aumento delle proteine e della pressione colloidale senza però che ad esso corrispondesse un aumento della diuresi; analogamente nel caso VI si nota un aumento della pressione colloidale, ma la diuresi non presenta un aumento anzi tende a ridursi. In contrasto con tale andamento nel caso IV si ha contemporaneamente all'aumento dei proteidi e della pressione colloide un aumento considerevole della diuresi che dà 500 cm. si porta a 2 litri; tale differenza di comportamento è in fondo apparente se si tiene presente che nei primi due casi gli aumenti della pressione colloidale non sono paragonabili per entità a quelli ottenuti nel caso IV. D'altra parte in questo ultimo caso l'aumento dei proteidi ha portato il valore della pressione colloido-osmotica a valori di non molto inferiori al normale, mentre il I e il VI caso malgrado l'aumento, la pressione rimase molto inferiore al normale. Va inoltre notato che, come meglio risulterà oltre, nel caso VI la capacità di concentrare e di diluire nella fase in cui si è verificato l'aumento dei proteidi era già notevolmente ridotta cioè era già manifesta un evidente ipostenuria. Parrebbe pertanto di poter trarre da tali risultati il concetto che i diuretici usati agiscono indipendentemente dalla pressione colloido-osmotica forse per azione prevalentemente renale, benchè aumenti della pressione colloido-osmotica, di una certa entità possano accompagnarsi ad aumenti della diuresi.

L'evidente azione esercitata dall'opoterapia tiroidea e dalla dieta ricca di proteidi sulle proteine del siero che durante tale terapia hanno presentato aumenti evidenti, non esclude che come è già stato sostenuto specialmente da Govaerts, l'opoterapia tiroidea esplichi un'azione diuretica eccitando direttamente l'emuntorio renale.

Date le variazioni dell'albuminuria nelle diverse fasi, variazioni specialmente evidenti nelle forme miste, e le già indicate variazioni della pressione colloido-osmotica pare di un certo interesse confrontare le variazioni della pressione colloidale con il variare delle quantità dei proteidi eliminati con le urine.

Nel caso I, dove è stata più considerevole, l'ipoproteinemia, l'albuminuria totale è stata però con costanza notevole di 15-18 gr. per 24 ore. Nel II caso dove il grado dell'ipoproteinemia è stato quasi costante, l'albuminuria ha oscillato fra 2,5 e 16 %. Nel IV caso da un massimo di gr. 10 con il migliorare della forma si arriva a 0,05 e finalmente alla scomparsa dell'albuminuria. Analogo comportamento nei casi III, V, VI e VII.

In complesso l'albuminuria come di norma è stata più considerevole nei casi con lesioni prevalentemente degenerative che non nei casi di glomerulo-nefrite e nei primi si è mantenuta considerevole per tutta la durata dell'osservazione, mentre nelle forme flogistiche è andata riducendosi. Benchè nei casi con albuminuria siano particolarmente ridotte le proteine del siero non esiste un rapporto evidente fra la percentuale dei singoli proteidi del sangue e quella dei proteidi perdute con le urine. La mancanza di un tale rapporto è specialmente evidente nell'andamento del caso secondo, è evidente come le proteine del siero si siano mantenute entro limiti abbastanza stretti mentre l'albuminuria ha presentato variazioni notevoli. Pure nel caso VI si ha un tasso proteico del siero abbastanza costante mentre con il progredire della malattia l'albuminuria va facendosi sempre più scarsa. Nel caso I nel periodo durante il quale è stato sottoposto a dieta carnea si è notato in confronto con il loro comportamento durante la dieta lattea un evidente ridursi della diuresi delle urine ed un aumento dell'albuminuria, questo è stato però contemporaneo ad un aumento degli edemi. Nel caso VI invece si è notato un non lieve aumento della diuresi mantenendosi invariata globalmente l'albuminuria. Va ricordato come secondo Epstein la dieta carnea fa aumentare l'albuminuria, mentre Kollert, Starlinger hanno notato in fatto opposto, nei casi qui studiati si sono verificate le due eventualità.

I fattori dai quali può dipendere nei nefropatici l'ipoproteinemia ed in special modo la diminuzione della sieralbumina sono probabilmente di diversa natura, si possono però ridursi a una diminuita produzione di essi oppure ad una forte perdita di essi attraverso l'emuntorio renale. E nei singoli casi con ogni verosimiglianza prevale ora l'una ora l'altro complesso causale, sia secondo le caratteristiche della forma, sia secondo le fasi, sia secondo le terapie. È per esempio evidente che nel caso I sotto l'azione della dieta carnea e dell'opoterapia tiroidea si sia verificato un aumento dei proteidi per aumentata produzione di essi restando press'a poco invariata la quantità di proteidi perduti con l'eliminazione. Nei casi VI e VII invece si ha un aumento tardivo e poco spiccato dei proteidi probabilmente legato almeno in parte alla diminuita secrezione renale. Nel caso IV si sono invece verificati con ogni probabilità l'aumento delle proteine del siero e un aumento della produzione endogena di proteidi e una diminuzione delle perdite di essi attraverso l'emuntorio renale.

La colesterina nelle urine dei casi studiati era presente in traccie non dosabili sul residuo secco di 500 cc. Se si vuole interpretare l'albuminuria

come espressione di alterata permeabilità renale va considerato come con concentrazioni di proteine nelle urine elevatissime può mancare completamente un passaggio delle sostanze grasse dal sangue nelle urine anche se le sostanze grasse del sangue sono elevatissime. (V. caso I).

II. Prove funzionali.

I dati già esposti sulle variazioni della pressione colloidale e sugli edemi nei casi presenti sono stati integrati con prove di funzionalità di carico e di concentrazione.

Le prove di carico idrico, fleboclisi e bevuta, sono state praticate seguendo la tecnica già esposta in precedenti ricerche alle quali rimando per l'interpretazione dei dati. È stata cioè determinata in alcuni casi l'idremia dalle variazioni dell'emoglobina stabilite con l'emoglobinometro di Bürker; le urine sono state raccolte con intervalli di tempo di 5'-10' dopo fleboclisi, con intervalli di 30' dopo bevuta. Non in tutti i casi è stato possibile praticare le due prove in tutte le fasi della evoluzione clinica, ma i dati raccolti sono sufficienti per stabilire l'attitudine del rene a eliminare acqua in tutti i casi e nelle diverse fasi della loro evoluzione.

A) *Prova della fleboclisi con soluzione fisiologica.*

Caso I. — R. Ch. — 12-XII-1930 (vengono iniettati cmc. 730 di sol. fisiol. in 5').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 25'	Dopo 30'	Dopo 60'	Dopo 75'	Dopo 90'
Aumento dell'idremia	33 %	32 %	22 %	20 %	18 %	16 %	8 %	3 %
Quantità urine cmc.	—	—	—	—	35	29	22	11
Densità	—	—	—	—	1015	1015	1017	1019
Cloruri	—	—	—	—	6,5‰	6,5‰	6,3‰	7‰
Urea	—	—	—	—	5,7‰	5,7‰	5,7‰	7,3‰

12-I-1931 (vengono iniettati 600 cmc. di soluz. fisiol. in 5').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 25'	Dopo 30'	Dopo 60'	Dopo 75'	Dopo 90'	Dopo 120'	Dopo 180'
Aumento dell'idremia	30 %	32 %	35 %	38 %	45 %	35 %	35 %	20 %	20 %	10 %
Quantità urine cmc.	—	—	—	—	30	30	—	25	25	10
Densità	—	—	—	—	1012	1012	—	1013	1025	1025

È evidente in questo caso come ripetendo la prova della fleboclisi in due diversi periodi, durante il secondo dei quali gli edemi erano aumentati, si siano verificati soltanto variazioni nell'andamento dell'idremia, che è stata più elevata e più prolungata nel periodo dove gli edemi erano più considerevoli non solo, ma si è verificato un aumento dell'idremia più considerevole per un rapporto endogeno di liquidi aumentato. Il comportamento renale, tenuto conto di tale differenza dell'aumento idremico, non sembra modificato per quanto riguarda la densità e la quantità di urina emessa durante l'aumento dell'idremia.

Caso II. — N. F. — 5-I-1930 (vengono iniettati cmc. 450 di sol. fisiol. in 10').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 20'	Dopo 30'	Dopo 60'	Dopo 90'	Dopo 120'	Dopo 150'
Aumento dell'idremia	21 %	27 %	22 %	20 %	—	14 %	—	9 %	3 %
Quantità urine cmc.	—	—	—	—	16	16	16	12	13
Densità	—	—	—	—	1013	1013	1013	1013	1013
Cloro	—	—	—	—	5,5‰	5,3‰	5,0‰	5,8‰	5,3‰
Urea	—	—	—	—	3,3‰	9.3‰	—	9,5‰	3,7‰

19-I-1930 (vengono iniettati cmc. 560 di sol. fisiol. in 12').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 15'	Dopo 20'	Dopo 30'	Dopo 45'	Dopo 60'	Dopo 90'	Dopo 120'	Dopo 150'
Aum. dell'idremia .	18 %	20 %	17 %	15 %	10 %	10 %	5 %	4 %	4 %	—	—
Quantità urine cmc. .	—	—	—	—	—	10	20	30	40	50	60
Densità	—	—	—	—	—	1018	1015	1012	1010	1010	1010

In confronto con il I caso si verifica con il progredire della forma un andamento inverso. Gli edemi si sono ridotti e l'idremia in un secondo periodo si presenta meno elevata e prolungata; la diuresi però per densità e quantità nell'unità di tempo non presenta modificazioni molto profonde

Caso V. — B. A. — 3-IX-1929 (vengono iniettati cmc. 700 di sol. fisiol. in 15').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 17'	Dopo 30'	Dopo 45'	Dopo 60	Dopo 90'	Dopo 120'	Dopo 150'	Dopo 180'	Dopo 210'
Aum. idremia .	15 %	17 %	25%	14 %	12 %	10%	7 %	5 %	5%	5 %	—	—
Quantità ur. .	—	—	—	—	—	16	12	15	11	12	25	30
Densità	—	—	—	—	—	1018	1018	1017	1017	1016	1016	1016
Cloro	—	—	—	—	—	6,4‰	6,4‰	5,7‰	5,5‰	5,5‰	5 5‰	6,4‰
Urea	—	—	—	—	—	5,7‰	5,7‰	5,7‰	7,3‰	—	—	—

20-III-1930 (vengono iniettati cmc. 800 di sol. fisiol. in 15').

	Subito dopo	Dopo 5'	Dopo 10'	Dopo 15'	Dopo 20'	Dopo 30'	Dopo 40'	Dopo 60'
Aumento dell'idremia	30 %	28 %	25%	18 %	12 %	8%	5 %	5 %
Quantità urine	70	90	90	70	50	50	50	50
Densità	1012	1012	1010	1012	1012	1015	1015	1015

È evidente nella prima prova, quando gli edemi erano molto considerevoli, come l'aumento dell'idremia sia molto elevato e prolungato, invece nella 2ª prova, quando gli edemi erano notevolmente diminuiti, l'aumento dell'idremia si è rapidamente ridotto ritornando l'idremia ai valori iniziali in un tempo press'a poco normale.

Mentre nella 1ª prova, ad un aumento dell'idremia prolungata corrisponde una diuresi molto scarsa (comportamento dell'edematoso), nella 2ª prova un aumento dell'idremia di durata normale si ha una evidente ipostenuria.

B) *Prova della bevuta.*

Caso III. — C. E. — 29-IV-1931 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 5').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	90	180	120	45	11	10	25
Densità	1021	1010	1007	1008	1008	1007	1020

In due ore vengono eliminati 435 cmc.

Caso IV. — S. G. — 25-II-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	15	75	200	190	25	20	20
Densità	1010	1005	1001	1001	1007	1008	—

In due ore vengono eliminati 505 cmc

4-VI-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	15	30	50	20	20	15	15
Densità	1010	1009	1008	1010	1010	1013	1013

In due ore vengono eliminati 115 cmc.

15-VI-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	30	60	100	90	120	60	100
Densità	1010	1010	1005	1005	1005	1008	1005

In due ore vengono eliminati 270 cmc.

29-VI-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	70	100	260	185	60	40	40
Densità	1007	1003	1003	1003	1007	1007	1008

In due ore vengono eliminati 610 cmc.

31-VII-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Quantità	30	55	30	40	40	15	5
Densità	1018	1005	1005	1011	1015	1013	1018

In due ore vengono eliminati 155 cmc.

18-IX-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11
Quantità	30	120	250	250	30	35
Densità	1015	1003	1003	1002	1010	1015

In due ore vengono eliminati 650 cmc.

20-X-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11
Quantità	50	180	300	280	60	30
Densità	1015	1003	1002	1002	1012	1016

In due ore sono eliminati 870 cmc

2-XI-1932 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10').

	8,30	9	9,30	10	10,30	11
Quantità	60	250	380	270	50	20
Densità	1016	1005	1002	1002	1013	1016

In due ore sono eliminati 960 cmc.

La capacità di diluire presenta un evidente miglioramento contemporaneo al ridursi degli edemi ed all'aumento della diuresi giornaliera. La scarsa quantità delle eliminazioni renali nella prova effettuata al 31-VII è forse dovuta alle condizioni di temporanea riduzione delle riserve idriche.

Caso V. — B. A. — 18-XII-1929 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10 minuti).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30	12
Aumenti dell'idremia	0	+5%	+5%	+7%	+3%	+3%	+3%	0
Quantità urine	40	20	31	38	26	10	31	20
Densità	1018	1010	1006	1006	1010	1015	1018	1018

In due ore elimina 108 cmc.

5-II-1930 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10 minuti).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Aumenti dell'idremia	0	+5%	+5%	+10%	+6%	+3%	+3%
Quantità urine	20	31	56	47	31	21	10
Densità	1008	1010	1008	1006	1006	1018	1018

In due ore elimina 155 cmc.

22-III-1930 (alle ore 8 beve 1 litro di acqua in 10 minuti).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30
Aumenti dell'idremia	+2%	+5%	+5%	+6%	+4%	+2%	+2%
Quantità urine	40	35	60	60	40	35	20
Densità	1010	1010	1008	1008	1010	1010	1010

In due ore elimina 230 cmc.

L'esito delle tre prove è evidentemente cattivo, però con il progredire della forma e il ridursi degli edemi si nota un certo miglioramento. La pressione colloidale non ha presentato modificazioni molto sensibili L'azotemia è andata aumentando.

Caso VI. — L. L. — 12-XI-1930 (beve litri 1 di acqua in 10 minuti).

	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	180'	240'	300'
Quantità urine	15	55	60	80	50	90	80	120	90	100	120	220	60
Densità	1015	1014	1013	1010	1010	1005	1005	1001	1002	1001	1001	1004	1015

La prova è effettuata durante terapia calcica, che ha provocato una rapida scomparsa degli edemi.

5-XII-1931 (beve un litro di acqua in 10 minuti, alle ore 8).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11
Quantità urine	20	149	125	130	130	120
Densità	1005	1002	1005	1005	1005	1005

In due ore elimina cmc. 524.

22-I-1932 (beve 1 litro di acqua in 10 minuti, alle ore 8).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30	12
Quantità urine	18	22	33	40	40	30	17	15
Densità	1006	1003	1001	1003	1001	1000	1002	1002

In due ore elimina 113 cmc.

È evidente come si sia stabilito tardivamente una ipostenuria e come la capacità di diluire sia andata riducendosi. Si noti come nella prima prova il risultato sia evidentemente modificato dall'azione della contemporanea terapia diuretica.

Caso VII. — Z. G. — 16-III-1929 (beve litri 1 di acqua in 10 minuti, alle ore 8).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30	12	12,30
Quantità urine	140	220	145	180	100	100	100	40	20
Densità	1003	1001	1001	1001	1002	1002	1004	1008	1008

In due ore elimina 680 cmc.

13-IV-1929 (alle ore 8 beve litri 1 di amqua in 10 minuti).

	8,30	9	9,30	10	10,30	11	11,30	12	12,30
Quantità urine	12	40	50	50	54	40	35	28	28
Densità	1010	1007	1008	1008	1006	1006	1007	1012	1012

In due ore elimina 162 cmc.

E evidente come con il progredire della forma sia stabilita una notevole deficienza della capacità di diluire.

Già in ricerche precedenti, alcune delle quali furono condotte su alcuni degli stessi casi qui riportati, sono stati studiati i rapporti fra gli aumenti dell'idremia ottenuti con fleboclisi di acqua fisiologica e con bevuta di acqua e gli aumenti della diuresi. Si è così potuto osservare come nei soggetti normali con l'iniezione di acqua fisiologica in vena in quantità corrispondenti al 20-30 % del volume del sangue circolante si ottengono aumenti del plasma molto considerevoli dovuti ad aumenti dell'idremia, che corrispondono con approssimazione alla quantità di acqua introdotta. La diluizione del sangue così ot-

tenuta è però di durata molto breve, rapidamente decresce e dopo 25' l'idremia presenta valori corrispondenti a quelli precedenti all'intervento. L'acqua iniettata in tale periodo di tempo abbandona il sangue e parte viene eliminata dall'emuntorio renale, parte passa nei tessuti. I dati ottenuti con tali prove nei soggetti normali dimostrano che durante il periodo di aumento dell'idremia il 40 % dell'acqua iniettata viene eliminata attraverso il rene e il 60 % di essa passa nei tessuti.

Il comportamento dell'idremia e della diuresi dopo bevuta di un litro di acqua è essenzialmente simile a quello che si osserva dopo fleboclisi si ha cioè un aumento dell'acqua del sangue ed un aumento della diuresi, la diluizione del sangue è molto meno accentuata e molto più prolungata durante circa due ore-due ore e mezzo, l'aumento della diuresi è più prolungata e più considerevole. Nel normale in circa due ore viene eliminato un litro di urina, cioè una quantità corrispondente all'acqua bevuta. Complessivamente provocando nei soggetti normali diluizioni nel sangue si ottengono aumenti della diuresi. Nei casi dove esistono edemi o ascite, siano questi di origine renale, cardiaca o epatica, ha un comportamento diverso, essenzialmente caratterizzato da un aumento dell'idremia più prolungato e più considerevole e da un aumento della diuresi meno considerevole del normale. E fatte le debite eccezioni esiste un certo rapporto fra entità degli edemi ed entità degli aumenti che presenta la diuresi: quanto più sono considerevoli gli edemi tanto più sono ridotti gli aumenti della diuresi, benchè sia proprio nei casi con edemi considerevoli che si verificano aumenti più considerevoli dell'idremia: in altri termini quanto più sono considerevoli gli edemi tanto più appare ridotta la capacità dell'emuntorio renale ad eliminare acqua durante l'idremia provocata. Il complesso di tali reperti porta ad attribuire una importanza particolare al rene nella patogenesi degli edemi, nello stesso tempo dimostra l'importanza della pressione colloido, osmotica per la funzionalità del rene.

L'insieme dei reperti ottenuti con tali prove di carico idrico conferma specialmente per quanto riguarda il comportamento dell'idremia dopo fleboclisi, le conclusioni già formulate in altre ricerche: se si confrontano le differenze nel comportamento dell'aumento dell'idremia con il grado complessivo della ritensione idrica è evidente che nel singolo caso quando più sono notevoli gli edemi tanto più gli aumenti raggiunti dall'idremia sono elevati, quando gli edemi si attenuano l'andamento dell'aumento idremico tende a normalizzarsi e si abbassa. Il comportamento della diuresi in tale prova dimostrata come si verifichi in alcuni casi una diminuzione della capacità di diluire, mentre in altri casi questa pare press'a poco invariata.

Analogamente nella prova della bevuta sono evidenti variazioni dell'aumento idremico, nel V caso dove è stato determinato, questo si è presentato particolarmente elevato quando la ritensione idrica è più considerevole. Dal comportamento della diuresi in diversi casi è messo in evidenza un miglioramento o un peggioramento della capacità renale di diluire.

Il risultato delle prove di carico idrico dimostra come nella eliminazione idrica renale durante l'aumento dell'idremia si possa ottenere un aumento della diuresi più o meno scarso, ma mentre in una prima fase delle forme che evolvono verso la sclerosi si ha urina scarsa, ma di elevata concentrazione, tardivamente la diuresi è scarsa, manca l'aumento e la densità è ridotta. E secondo un'interpretazione ovvia mentre nel primo periodo pare verosimile che la deficiente diuresi da idremia (da diluizione) sia espressione dei fattori che agendo sul rene provocano la ritensione idrica e quindi l'edema, mentre nel secondo caso lo scarso o mancato aumento parrebbe espressione dell'ipostenuria che caratterizza questa seconda fase.

Per quanto riguarda i singoli casi i risultati di tali prove dimostrano come nel I caso di nefrosi lipoidea la tendenza a ritenere acqua l'emuntorio

renale non si sia modificata profondamente e si sia mantenuta molto ridotta fino alla fine. Pure nel II caso di amiloidosi renale, la capacità di diluire del rene non ha presentato modificazioni rilevanti e si è presentata compromessa press'a poco nello stesso grado per tutta la durata dell'osservazione. Nel caso III di nefropatia mista in cui la prova di diluizione è stata effettuata una volta sola nella fase di guarigione il potere di diluire è discretamente conservato. Nel caso IV di nefrite mista, il potere di diluire del rene si è presentato notevolmente compromesso in una prima fase durante il prevalere nella sindrome dei fenomeni flogistici ed in seguito nella fase di prevalenza dei fenomeni degenerativi quando gli edemi erano molto considerevoli, successivamente con il migliorare della sintomatologia le prove di diluizione hanno dato risultati sempre più soddisfacenti, per dare, a guarigione clinica avvenuta, un risultato quasi normale. In questo caso le evidenti modificazioni della capacità di diluire dell'emuntorio renale dimostrate con le prove di diluizione vanno verosimilmente attribuite all'aumento dei proteidi del siero e della pressione colloidale provocati dalla terapia tiroidea, non possono essere attribuite ad un'azione diretta esercitata dalla opoterapia tiroidea sul rene, poichè questa è stata sospesa due-tre giorni prima che la prova venisse praticata. Pare quindi verosimile attribuire le modificazioni della capacità di diluire del rene all'aumento dei proteidi e della pressione colloidale del sangue. Nel caso V pure di nefrite con screzio nefrosico invece in una prima fase mentre gli edemi erano considerevoli la capacità di concentrare si è presentata ridotta secondo il tipo degli edematosi, in seguito si è presentata ridotta per lo stabilirsi di un certo grado di ipostenuria. Un comportamento analogo hanno presentato i casi VI e VII pure di nefrite con screzio nefrosico; nel caso VI la capacità di diluire si è presentata tardivamente compromessa in modo particolare con lo stabilirsi di una ipostenuria molto spiccata.

La capacità di diluire del rene può essere compromessa o per un particolare tipo di alterazione che si osserva negli edematosi oppure per lo stabilirsi di un'ipostenuria o di una isostenuria. Nei casi studiati si osservano i due fatti ed in diversi di essi si nota il sostituirsi di una capacità di concentrare deficente per ipostenuria ad una capacità di concentrare deficente per quella particolare alterazione di funzione del rene cui si deve la ritenzione idrica.

C) *Prove di concentrazione.*

La prova della concentrazione è stata praticata con la consueta tecnica di Volhard, in alcuni casi è stata pure praticata la prova di carico con urea. Quest'ultima è parsa tanto più interessante in quanto in alcuni casi esistevano edemi molto considerevoli ed è ben noto come la presenza nell'organismo di riserve rilevanti di acqua possa influire sui risultati della prova di concentrazione.

Caso I. — Ch. R. — 15-XII-1930

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	60	50	30	60	70
Densità	1030	1035	1038	1035	1036

17-XII-1930 (ingerisce 40 gr. di urea con 200 cmc. di acqua).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	60	90	100	80	75
Densità	1030	1040	1038	1040	1040

14-I-1931.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	50	50	25	45	60
Densità	1033	1032	1038	1035	1036

10-I-1931 (ingerisce gr. 40 di urea con 250 cmc. di acqua).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	90	120	80	90	100
Densità	1035	1040	1040	1039	1038

La capacità di concentrare del rene si è mantenuta press'a poco normale dal principio dell'osservazione fino alla morte del paziente.

Caso II. — N. F. — 7-I-1930.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	50	30	25	80	60
Densità	1015	1018	1025	1018	1012

16-I-1931.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	40	50	30	75	50
Densità	1015	1016	1018	1015	1015

18-I-1931 (ingerisce gr. 30 di urea con cmc. 200 di acqua).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	40	70	80	75	80
Densità	1018	1025	1020	1025	1022

La capacità di concentrare del rene non ha presentato modificazioni sensibili dal principio dell'osservazione alla morte della paziente.

Caso III. — E. C.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	120	80	135	150	130
Densità	1022	1025	1022	1021	1023

La prova praticata soltanto una volta, sul finire del periodo di osservazione, dimostra un potere di concentrazione discretamente conservato.

Caso IV. — S. G. — 20-II-1932 (dopo 24 ore di dieta secca).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	110	60	70	80	75
Densità	1018	1017	1016	1016	1017

23-II-1932. — Ingerisce gr. 30 di urea (dopo 24 ore di dieta secca).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-3
Quantità	120	100	120	80	120	112
Densità	1015	1018	1018	1018	1018	1018

2-VI-1932.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24
Quantità	90	70	110	130	70
Densità	1016	1015	1017	1017	1012

3-VI-1932 (ingerisce gr. 30 di urea).

	9-12	12-15	15-18	18-21
Quantità	140	100	150	280
Densità	1016	1014	1018	1017

13-VI-1932 (dopo 23 ore di dieta secca).

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	34-3	3-6
Quantità	80	70	100	90	75	100	60
Densità	1015	1016	1018	1018	1015	1012	1016

26-VI-1932.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	34-3	3-6
Quantità	100	50	100	60	50	125	175
Densità	1013	1017	1018	1015	1015	1012	1013

28-VIII-1932.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	34-3	3-6
Quantità	105	30	60	120	85	75	130
Densità	1013	1022	1021	1014	1020	1020	1017

22-IX-1932.

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-3
Quantità	30	30	40	50	60	60
Densità	1020	1022	1022	1018	1020	1020

La capacità di concentrare dell'emuntorio renale evidentemente ridotta in principio del periodo di osservazione, non ha presentato modificazioni sensibili per tutta la durata dell'osservazione. Anche nelle prove di carico molare la capacità di concentrare non ha oltrepassato il massimo raggiunto con la sospensione delle bevande.

Caso V. — B. A. — 27-I-1930.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	160	170	150	210	150	180	160	120
Densità	1020	1020	1025	1018	1025	1023	1020	1020

29-I-1930 (ingerisce gr. 40 di urea).

	30'	60'	90'	120'	150'	180'	220'
Quantità	26	16	26	32	30	18	16
Densità	1023	1023	1022	1020	1020	1020	1020

7-II-1930.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	170	180	190	120	90	80	100	120
Densità	1018	1019	1020	1020	1020	1020	1020	1021

17-III-1930.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	120	130	120	100	120	130	150	150
Densità	1010	1009	1010	1012	1010	1010	1010	1010

Con il progredire della forma la capacità di concentrare va riducendosi in misura notevole, da una densità massima raggiungibile di 1025 si arriva ad una densità massima raggiungibile di 1012.

Caso VI. — L. L. — 10-XII-1930.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	70	80	60	150	60	50	80	100
Densità	1016	1016	1020	1020	1020	1028	1020	1020

7-XII-1931.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	90	100	100	130	80	100	100	150
Densità	1006	1007	1008	1012	1015	1010	1010	1010

24-X-1932.

	9-11	11-13	13-15	15-17	17-19	19-21	21-23	23-1
Quantità	180	170	170	230	170	215	170	170
Densità	1005	1003	1003	1003	1001	1002	1002	1005

La capacità di concentrare del rene è andata riducendosi sempre più nel risultato dell'ultima prova è evidente l'ipostenuria.

Caso VII. — Z. G. — 18-III-1929:

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-3	3-6	6-9
Quantità	40	30	75	50	50	75	50	60
Densità	1020	1020	1026	1027	1029	1027	1030	1028

15-IV-1929:

	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-3	3-6	6-9
Quantità	40	40	233	220	180	150	200	200
Densità	1012	1012	1008	1008	1013	1012	1008	1008

La capacità di concentrare è andata notevolmente riducendosi con il decorrere della forma.

Complessivamente in alcuni casi la capacità di concentrare non si è modificata ed i dati ottenuti in fine del periodo di osservazione si sono presentati simili a quelli ottenuti in principio. In altri casi invece la capacità di concentrare è andata riducendosi ed in fine del periodo di osservazione si è presentata notevolmente ridotta. In un caso non è stato possibile seguire le modificazioni della funzionalità renale durante l'evoluzione della malattia, i dati riportati seguono le condizioni raggiunte con la guarigione clinica della forma.

*
* *

Da un confronto fra i diversi dati e il loro modificarsi si possono trarre diverse deduzioni. Un rapporto molto stretto fra valori della pressione osmotica dei proteidi ed entità degli edemi non esiste. Se però si tien conto della fase del processo nefropatico e si confrontano i valori della pressione colloido-osmotica con l'entità degli edemi nei casi, dove la funzionalità del rene riguardo la diuresi molare non è profondamente compromesso, un certo rapporto è evidente in quanto è nei casi dove la pressione colloidale è più abbassata che sono più considerevoli questi ultimi, un più stretto rapporto è dato scorgere fra valori della pressione colloidale e l'entità dell'andamento della diuresi durante gli aumenti dell'idremia provocati dalle prove di carico idrico. (V. anche le precedenti ricerche sugli aumenti della diuresi durante gli aumenti dell'idremia).

Sull'entità degli edemi possono influire, sia pure in diverso grado, secondo il caso, le condizioni di emuntori diversi del rene e in modo considerevole l'emuntorio intestinale. L'importanza di interventi terapeutici è diversa secondo i casi e per quanto riguarda la dieta proteica si hanno risultati diversi; in alcuni casi si può osservare un evidente miglioramento dell'ipo-

proteinemia con un contemporaneo ridursi degli edemi e questo può notarsi tanto in nefrosi che in forme miste. In contrasto con questi casi in altri non si verificano miglioramenti nè dell'ipoproteinemia nè della diuresi. Per quanto riguarda i diuretici usati si può dire che indipendentemente dalla loro azione non hanno esercitato un'azione evidente sulle proteine del siero.

Per quanto riguarda l'andamento degli edemi e le variazioni della pressione colloidale si è osservato che gli edemi in alcuni casi si sono mantenuti invariati o hanno presentato variazioni, alcuni aumentando, altri diminuendo. In tutti i casi durante gli edemi la pressione colloidale è abbassata, il potere di concentrare del rene è ben conservato e il potere di diluire è più o meno diminuito. Nei casi dove gli edemi si sono ridotti o sono scomparsi si è avuto un aumento della pressione colloidale, oppure questa non si è gran che modificata e i valori di essa si sono mantenuti bassi; in quest'ultimo caso il potere di concentrare ha presentato evidenti riduzioni.

Così, dal confronto dei dati clinici riguardo gli edemi con la pressione colloidale del siero e con quelli riguardo la funzionalità renale è evidente come quando la pressione colloidale è bassa e il potere di concentrare è ben conservato, si ha edema e l'edema è tanto più considerevole quanto più è bassa la pressione; quando il potere di concentrare è ridotto gli edemi mancano o sono poco rilevanti, anche se la pressione colloidale è notevolmente abbassata.

È evidente che nei casi presenti aumenti dei proteidi del sangue tali da avvicinare la pressione colloidale ai valori normali sono contemporanei ad un miglioramento del ricambio idrico. Però gli edemi possono ridursi e anche sparire pur restando notevolmente abbassati i valori della pressione colloidale, ma in questo caso è evidente che il ridursi degli edemi è contemporaneo allo stabilirsi di una relativa poliuria legata evidentemente ad un ridursi della capacità di concentrare del rene di cui è espressione una più elevata azotemia e lo stabilirsi di un grado più o meno spiccato di ipostenuria.

È però anche noto come gli edemi possono ridursi e scomparire senza che si verifichi in precedenza un aumento dei proteidi del sangue e della pressione colloido-osmotica e, per quanto è noto, restando invariato il potere di concentrazione del rene. Govaerts ha insistito particolarmente su questo fatto e pensa che tali riduzioni degli edemi siano legati ad una ripresa dell'attività secretoria del rene per un probabile aumento dell'azotemia. Difatti secondo questo Autore nelle nefropatie idropigene si possono osservare repentini aumenti della diuresi contemporaneamente ad aumenti della azotemia.

Riassunto e Discussione.

Riassumendo ho determinato in alcuni casi di nefropatie croniche la proteinemia, la pressione colloido-osmotica del siero e la capacità di diluire e di concentrare del rene durante le diverse fasi del decorso: mentre in alcuni casi i proteidi del siero e la pressione colloido-osmotica hanno presentato aumenti evidenti più o meno considerevoli (casi I, IV, V) in altri si sono invece mantenuti costantemente molto bassi. Analogamente mentre in alcuni casi si notava un ridursi delle lipine, in altri queste si sono mantenute elevate per tutta la durata della malattia.

Ma in complesso da tutti i dati raccolti un fatto appare particolarmente evidente, mentre nei casi di forma prevalentemente degenerativa la pressione

colloidale si è presentata e mantenuta bassa e contemporaneamente gli edemi si sono mantenuti molto considerevoli e senza presentare grandi variazioni (non va naturalmente tenuto conto delle condizioni dell'emuntorio intestinale e va naturalmente esclusa la riduzione degli edemi ottenuta con diuretici o con purganti), in altri casi, forme di glomerulo nefrite mista, si è invece osservata per tutta la durata dell'osservazione una pressione colloidale bassa e mentre gli edemi erano considerevoli in un primo periodo, in un secondo periodo andavano riducendosi notevolmente per scomparire in alcuni casi. In un caso di glomerulo nefrite finalmente si è notato un aumento della pressione colloidale che si faceva quasi normale e contemporaneamente a tale aumento si notava riduzione degli edemi

Si è già insistito da diversi AA. (Kilyn, Meyer, Cionini e altri) sulla mancanza di un netto rapporto fra il grado dell'ipoproteinemia e della pressione colloidale e l'entità degli edemi, si sono descritti casi dove pur perdurando ipoproteinemia di grado considerevole si verificava una regressione totale degli edemi. Pure in alcuni dei casi qui studiati si è verificata tale evenienza ed è stata evidente la scomparsa degli edemi pur persistendo considerevole l'ipoproteinemia e pur restando la pressione colloido-osmotica notevolmente bassa. Se si confrontano tali dati con i reperti delle prove funzionali è evidente come in questi casi tale fatto sia stato contemporaneo allo stabilirsi di una deficiente capacità di concentrare del rene.

Che la pressione colloido-osmotica abbia nella genesi dell'edema una importanza fondamentale se pure non perfettamente chiarita in tutte le sue particolarità di azione non può attualmente essere messo in dubbio.

Anche senza ricorrere alle classiche ricerche di Starling e ai dispositivi di Schade, sono difatti noti alcuni fatti di particolare importanza da tale punto di vista, come la constatazione che è nei casi di cardiopatie scompensate e di malattie del fegato con ritenzione d'acqua dove gli edemi sono particolarmente considerevoli che la pressione è molto bassa. Così pure i reperti di Kylin che ha studiato i rapporti fra ritensione idrica e pressione colloidale in soggetti emoftoici ed ha potuto dimostrare che quando per forti emorragie si riduce la pressione colloidale del siero compaiono edemi. Il fatto che nei cardiopatici il regredire degli edemi è spesso contemporaneo ad aumenti della pressione colloidale conferma tale concetto. È nota d'altro lato la presenza di edemi negli anemici. A tali fatti si potrebbe aggiungere che anche in uno dei casi presenti, dove il potere di concentrare non ha presentato modificazioni durante tutta la durata dell'osservazione, la riduzione degli edemi è stata contemporanea ad aumento della pressione colloidale. Va inoltre tenuto presente che in contrasto con il punto di vista che l'ipoproteinemia e la pressione colloidale abbiano importanza sopratutto come fattori periferici, in quanto aumenterebbero la quantità di acqua, che dai vasi passa nei tessuti, ho potuto dimostrare con lo studio dei rapporti che legano la diuresi con aumenti dell'idremia, come l'azione della pressione colloidale abbia un'azione profonda sulla funzionalità del rene, perchè quando questa è abbassata notevolmente il rene diventa sempre meno sensibile allo stimolo diuretico rappresentato dall'aumentata idremia.

Anche nella maggior parte delle nefropatie non acute questa relazione fra pressione colloidale ed edemi, è spesso evidente. Ma in apparente contrasto, si può verificare in nefropatici diminuzione o scomparsa spontanea

degli edemi, pur restando bassa la pressione. Ora nei casi qui studiati che hanno presentato tale andamento, la diminuzione degli edemi si è presentata in coincidenza con lo stabilirsi di un deficiente potere di concentrazione del rene. Parrebbe di poter pensare che con lo stabilirsi di una diuresi relativamente abbondante, in certo modo obbligata da una deficente capacità di concentrare, l'emuntorio renale viene ad eliminare acqua in quantità sufficiente per mantenere il ricambio idrico in equilibrio. In altri termini parrebbe di poter pensare che con lo stabilirsi di una deficenza del potere di concentrare del rene si riducono gli edemi perchè subentra una poliuria relativa e quel complesso di momenti patologici, a cui si deve l'edema e fra cui è particolarmente importante la diminuzione della pressione colloidale, viene in certo senso frustrato dalle particolari condizioni di funzionalità dell'emuntorio renale di cui è espressione la deficente capacità di concentrare.

Il carattere patologico della diuresi benchè quantitativamente sufficiente per un ricambio idrico in equilibrio in queste condizioni risulta evidente tanto nelle prove di carico molare che nelle prove di carico idrico; sia dopo la bevuta d'acqua che dopo la fleboclisi si hanno aumenti della diuresi scarsi ed in casi gravi questi mancano (p. es. in caso già pubblicato durante l'aumento dell'idremia da fleboclisi non si avevano aumenti della diuresi, che continuava senza variazioni quantitative nè qualitative, in questo caso mancavano gli edemi e la diuresi superava il litro). La diuresi idrica e la diuresi molare si presentano così in un certo senso legate da una particolare relazione in quanto quando la diuresi molare è modificata, può trovare una specie di compenso provocando una diuresi acquosa relativamente abbondante (concetto della poliuria compensativa), mentre d'altro lato una diuresi relativamente abbondante può mantenere in equilibrio il ricambio idrico anche quando esistono condizioni sufficienti a provocare l'edema in altre condizioni.

Non può sfuggire come in un certo senso esista una evidente similitudine fra quanto si verifica nella crasi sanguigna dell'azotemico e le condizioni terapeuticamente provocabili nell'edematoso con i diuretici cosidetti osmotici (urea, cloruro calcio, ecc.) l'aumentata eliminazione idrica del rene è legata all'aumentata escrezione molare nel caso dei diuretici, alla deficiente capacità di concentrare nel caso degli ipostenurici.

Parrebbe pertanto di poter ammettere che una pressione colloidale abbassata non è seguita da ritenzione idrica nè da oliguria quando il potere di concentrazione del rene è modificato in modo che venga a stabilirsi una poliuria in certo senso compensatoria anche riguardo la diuresi idrica.

La verosimiglianza di tale interpretazione è confermata dal comportamento della diuresi nelle prove di carico idrico nei casi dove il potere di concentrare è conservato o poco compromesso si può rilevare una evidente riduzione dell'entità dell'aumento della diuresi da diluizione in rapporto con l'entità dell'abbassamento della pressione colloidale; quando il potere di concentrare è compromesso e nelle prove di carico idrico la diuresi viene ad essere in rapporto soprattutto con il grado di riduzione della capacità di concentrare la riduzione della pressione colloido-osmotica non ha una azione molto rilevante sull'emuntorio renale; non si notano così differenze sostanziali di comportamento fra gli ipostenurici con pressione colloido-osmotica normale od elevata e gli ipostenurici con pressione colloidale molto ridotta.

A differenza di altre forme con ritenzione idrica (cardiopatie, malattie

epatiche) in alcuni dei casi di nefropatia studiati il regredire dell'edema può non essere contemporaneo ad un aumento della pressione colloidale e ad un aumento dei proteidi del siero, ma allo stabilirsi di un aumento della diuresi legato ad un peggioramento del potere di concentrazione dell'emuntorio renale.

Oltre tale possibilità il miglioramento della ritensione idrica in nefropatie croniche può essere contemporaneo ad un aumento della pressione colloido-osmotica ed in questo caso si può verificare l'eventualità di un miglioramento considerevole della capacità di diluire mentre non si stabiliscono segni di ipostenuria. L'aumento della pressione colloidale va di pari passo al ritorno dell'emuntorio renale in condizioni normali per quanto riguarda la sensibilità di esso all'aumentata idremia.

Per quanto riguarda le possibilità che si stabiliscono aumenti della diuresi e che gli edemi regrediscono restando bassa la pressione colloidale e senza che il potere di diluire del rene diminuisca, va ricordato come tali aumenti della diuresi siano contemporanei a scariche urinarie di urea. Lo stesso fatto si osserva per gli aumenti della diuresi che si verificano spesso nei nefropatici durante l'opoterapia tiroidea. Govaerts ritiene che tali aumenti della diuresi prima o senza che aumentino i proteidi del sangue e che aumenti la pressione colloidale o diete ricche di proteidi siano legato alla formazione di quantità considerevoli di catabolisi e di urea, tali da esercitare uno stimolo della funzione diuretica del rene. Non può sfuggire la profonda analogia che esiste fra tali fatti e tale punto di vista con i reperti ottenuti nei casi presenti. Si potrebbe anche dire che riduzioni degli edemi nei nefropatici possono essere in funzione o di un aumento dell'azotemia in certo senso primitivo e dovuto ad un aumento del ricambio, oppure di una diminuita capacità del rene a concentrare in modo che l'azotemia non può verificarsi senza una cospicua eliminazione di acqua.

Tentare un'interpretazione più profonda di tali coincidenze fra il ridursi dell'edema e lo stabilirsi di deficenze del potere di concentrare pur restando anormalmente bassa la pressione colloidale, non è facile in quanto le teorie sulla funzione del rene sono diverse e soprattutto fondate su principi profondamente diversi.

In ogni modo i fattori che paiono particolarmente in gioco in tale categoria di fatti sono la pressione colloidale ed il complesso fenomeno della concentrazione renale; a questi fattori si può a priori aggiungere la pressione vascolare idrostatica, gli equilibri ormoni e quelli jonici, ecc. È verosimile che fra questo insieme di complessi fattori si stabiliscono rapporti ed interferenze diverse da caso a caso, in tal modo voler stabilire una relazione di proporzionalità fra i valori assoluti di tali costanti per esempio fra gli edemi e l'entità delle eliminazioni renali spontanee, non è possibile. Da tale complessità di fattori ne deriva pure che variazioni eventuali dell'uno o dell'altra costante vengono ad acquistare diversa importanza secondo il caso, in quanto sono molte numerose le possibilità di interferenze. E difatti mentre in alcuni dei casi presenti con lievi aumenti della pressione colloidale del san-

Tale concetto che con il ridursi della capacità di concentrare gli edemi si attenuino non è contraddetta dal fatto che tardivamente con il sopraggiungere di una deficenza cardiaca possono comparire edemi in nefritici anche quando il potere di concentrare è molto ridotto.

gue si hanno cospicue eliminazioni idriche, in altri con aumenti della pressione di grado uguale o anche più considerevole non si hanno variazioni altrettanto spiccate delle eliminazioni idriche, tanto che in alcuni casi si è potuto verificare durante la fase degli edemi aumenti della pressione pur restando scarse le eliminazioni renali di acqua.

Questo complesso di dati non è certamente una diretta dimostrazione dell'importanza della pressione colloidale nella patogenesi degli edemi, l'importanza di essa è dimostrata come si è già accennato da tutta una serie di altri fatti, ma vengono interpretati alcuni fenomeni in apparente contrasto con l'importanza dell'abbassarsi della pressione colloidale del sangue nella genesi degli edemi.

Benchè i rapporti fra ipoproteinemia e albuminuria siano ancora molto oscuri, si ritiene dalla maggior parte degli AA. che l'albuminuria sia una delle cause più importanti dell'ipoproteinemia, tralasciando il fatto ammesso da molti autori che in parte l'albuminuria eliminata dal rene sia di origine renale. È pure ben noto come non sia possibile spiegare in tutti i casi l'ipoproteinemia come dovuta esclusivamente all'albuminuria e come sia necessario ammettere che possa intervenire nella patogenesi dell'ipoproteinemia anche un'alterazione della produzione dei proteidi del plasma (Linder, Lundsgard, Van Slyke).

Anche nei casi presenti le proteine del siero erano particolarmente scarse nei casi dove era più considerevole l'albuminuria, ma in diversi casi in alcune fasi della malattia le proteine del siero si sono presentate molto ridotte pur essendo l'albuminuria di entità molto scarsa. D'altra parte è evidente che in alcuni casi durante la dieta di carne si è potuto osservare un aumento delle proteine del siero pur persistendo invariata o quasi l'albuminuria. Non può sfuggire l'evidente analogia di questi fatti con quanto si osserva nella cirrosi epatica, dove le proteine del siero ed i valori della pressione colloidale possono essere molto bassi, pur mancando in modo assoluto una perdita di proteidi attraverso l'emuntorio renale e pur essendo insignificante la quantità di proteidi che dal sangue passa nel versamento, come è stato dimostrato per la prima volta da me ed in seguito confermato anche da Wallich e da Cionini, ecc.

Sono ancora oscure la sede e le modalità di produzione dei proteidi del siero, e il ritmo con cui si rinnovano i proteidi del sangue; però dalle ricerche sperimentali di Morawitz e di Wipple, sulla riproduzione delle proteine del sangue dopo plasmofaresi in animali normali ed in animali dove è stato leso il fegato, parrebbe che per tale metabolismo abbia particolare importanza il fegato e che almeno nel cane possano venire riprodotti circa il 10 % dei proteidi del sangue.

Ammettendo il concetto che le proteine eliminate con le urine siano prevalentemente di natura ematica è evidente come in casi dove la proteinuria è particolarmente considerevole le proteine del siero possono essere più ridotte che in casi dove la proteinuria è più scarsa. Se si estendono i criteri stabiliti sperimentalmente su animali anche all'uomo si dovrebbe ammettere che le possibilità fisiologiche dell'organismo umano di riprodurre le proteine del siero in alcuni casi, dove l'albuminuria rappresenta la perdita di pochi grammi in 24 ore, sono certamente tali da compensare facilmente tali per-

dite, ma tale fatto non si verifica sempre poichè esistono anche in tali condizioni spiccate ipoproteinemie. Nelle nefropatie il potere dell'organismo di riprodurre i proteidi del sangue è in alcuni casi certamente compromesso.

L'osservazione di Volhard di un caso di nefrosi dove gli edemi erano comparsi prima dell'albuminuria parrebbe in piena armonia con tale concetto. E dato lo stato attuale delle nostre conoscenze riguardo la sede di produzione dei proteidi del siero e l'importanza della pressione colloidale nella genesi degli edemi, non pare insostenibile l'ipotesi, che nelle nefropatie, analogamente alle epatopatie con ritenzione idrica, l'ipoproteinemia sia in parte dovuta a disturbi funzionali del fegato. Anche nell'ipoproteinemia dei nefropatici intervengono alterazioni dell'intimo metabolismo dei proteidi del sangue, concetto ammesso da molti Autori che considerano l'albuminuria come espressione di una elaborazione incompleta o alterata dei proteidi del sangue. E anche nelle nefropatie probabilmente possono intervenire gli stessi fattori o fattori analoghi a quelli che intervengono nell'epatico è che danno come loro espressione patologica una deficente produzione delle proteine del plasma.

Pare interessante notare come dal punto di vista della fisiopatologia degli edemi fra forme croniche di nefrosi e di nefrite una differenza essenziale non esista; benchè il rene nelle forme degenerative o infiammatorie possa comportarsi nelle prove funzionali in modo diverso e i rapporti che decorrono fra modalità della diuresi e aumenti dell'idremia sono eguali. Alcune caratteristiche della crasi sanguigna (iperlipemica azotemia, ecc.) che nelle forme nefrosiche o nefrotiche si presentano particolarmente spiccate non sono seguite da un particolare comportamento della funzionalità per quanto riguarda la patogenesi degli edemi.

Si può così pensare che per tale espressione sintomatica la genesi non differisca nelle due forme.

Le differenze fra i due tipi riguardano essenzialmente l'andamento e il quadro clinico, ma la patogenesi dell'edema e la funzionalità renale nei riguardi del ricambio idrico sembrano simili, soltanto nelle forme nefritiche si ha più facilmente la possibilità che per lo stabilirsi di una deficente capacità di funzione la ritensione idrica regredisce pur permanendo l'ipoproteinemia.

CONCLUSIONI.

In alcuni casi di nefropatie (nefrosi e glomerulo-nefriti) ad andamento cronico, dove almeno in una fase del decorso clinico gli edemi erano considerevoli è stato seguito l'andamento clinico ed è stato studiato durante il decorso di esso il comportamento delle proteine e della pressione colloido-osmotica del siero, delle lipine del siero, il comportamento del potere di concentrare e di diluire dell'emuntorio renale. Risultano i seguenti diversi fatti.

Durante il decorso di nefropatie croniche i proteidi del siero possono presentarsi più o meno ridotti e possono mantenersi a tasso costante per tutta la durata del processo o presentare variazioni tanto per aumento che per diminuzione. Le lipine e, fra le frazioni diverse di esse, la colesterina possono presentarsi abnormemente elevate e possono mantenersi tali per tutta la durata della malattia o presentare diminuzione della loro percentuale. Nei casi studiati fra diminuzione dei proteidi ed aumenti delle lipine

del siero si è notato un certo rapporto in quanto le lipine erano particolarmente elevate nei casi dove era più spiccata l'ipoproteinemia. La pressione colloido-osmotica si presenta in funzione della percentuale dei proteidi ed ha presentato variazioni in rapporto con le modificazioni della proteinemia. Per la possibilità di tali aumenti dei proteidi del siero l'ipoproteinemia nei nefropatici cronici presenta caratteri di analogia con quanto si verifica nei cardiopatici, scompensati dove con il passaggio dallo stato di scompenso allo stato di compenso per lo più i proteidi del siero aumentano, differisce invece da quanto si verifica negli epatici con ritensione idrica, dove aumenti dei proteidi del siero sono eccezionali.

La diuresi è per lo più scarsa nella fase dove si hanno edemi più o meno considerevoli, quando essa aumenta gli edemi generalmente si riducono; si possono verificare aumenti della diuresi in seguito alla somministrazione di diuretici, in questo caso non si verificano modificazioni molto rilevabili della proteinemia e della pressione colloido-osmotica. Quando spontaneamente o in seguito a terapia efficace (opoterapia tiroidea) si verificano aumenti delle proteine del siero, tali da portare la pressione colloidale vicino ai valori normali, la diuresi aumenta e gli edemi regrediscono, contemporaneamente al persistere di una pressione colloidale elevata. Quando però o per essere le proteine inizialmente molto ridotte o per essere gli aumenti delle proteine di troppo scarsa entità, si verificano, malgrado gli aumenti dei proteidi, valori della pressione colloido-osmotica sempre notevolmente più bassi della norma, la diuresi non presenta variazioni quantitative sensibili e gli edemi persistono.

Gli edemi sono così molto considerevoli quando la pressione colloidale è particolarmente ridotta; si possono però verificare riduzioni spontanee o anche scomparsa degli edemi pur persistendo una pressione colloido-osmotica molto bassa quando il potere di concentrare del rene si presenta notevolmente ridotto, come se la poliuria relativa ad una deficente capacità di concentrare del rene fosse sufficiente ad inibire la causa d'edema rappresentata dalla riduzione della pressione osmotico-colloidale. Nelle nefropatie croniche fatta eccezione per le riduzioni degli edemi da diuretici gli edemi sono contemporanei a riduzione della pressione colloidale e al persistere di una capacità renale di concentrare normale o poco ridotta.

Le quantità di proteidi perdute con la diuresi variano con le diverse fasi, sono per lo più particolarmente elevate nelle fasi dove sono particolarmente considerevoli gli edemi. Non esiste però nessun rapporto evidente fra entità dell'albuminuria e grado dell'ipoproteinemia. Analogamente a quanto si verifica nelle malattie di fegato con ritensione idrica l'ipoproteinemia del nefropatico in diversi casi può in alcune fasi dell'andamento dipendere in parte o quasi totalmente da una diminuita produzione di proteine.

Dal punto di vista della fisiopatologia degli edemi non si notano nelle forme croniche differenze di comportamento fra nefrosi e nefriti.

RIASSUNTO.

In diversi casi di nefropatie croniche, nel quadro sintomatico di alcuni dei quali ad una sintomatologia di ritenzione idrica si è sostituita una sintomatologia azotemica con riduzione degli edemi è stato studiato il compor-

tamento dei proteidi del siero, della pressione colloidale e sono state praticate le prove di diluizione e di concentrazione. Dalla discussione dei reperti si arriva alla conclusione che nelle nefropatie studiate gli edemi erano contemporanei ad abbassamento della pressione colloido-osmotica, però quando si stabiliva una deficiente capacità di concentrare del rene gli edemi regredivano pur restando bassa la pressione colloidale. Lo stabilirsi di una diuresi compensatoria relativamente ad una deficente capacità di concentrare del rene può bastare a mantenere il ricambio idrico in equilibrio.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD, GROUNT e CADOUMÉ. *La part des protéides et des lipides dans l'indice réfractométrique et dans la pression osmotique des protéides du serum sanguin.* Bull. Soc. de Chim. biol., 1930.

CIONINI. *La funzione renale negli stati anemici.* Minerva Medica, 1932.

CIPRIANI e MARCALONGO. *Su eventuali alterazioni biologiche dell'albumina urinaria nella nefrosi lipoidea.* Arch. p. le sc. med., 1932.

EPSTEIN. *Concerning the causation of edema in cronic parenchymatous nephriyis: method for its alleviation.* Am. Journ. Med. Sc., vol. 154, 1917.

ID. *Further observations on the nature and treatement of chronic nephrosis.* Ibid., vol. 163, 1922.

GOVAERTS. *Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du Sérum du sang, dans la pathogénèse des oedemès et de l'hypertension arterielle.* Bull. de l'Ac. Royal de Méd. de Belgique, 1924.

ID. *Rôle des propriétés physico-chimiques des protéines sanguines dans la pathogénie des oedèmes.* Rapp. du XIX Congrès français de Méd., 1927.

ID. *Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipoïdique.* Bull. de l'Ac. Roy. de Méd. de Belgique, 1928.

KYLIN. *Studien über den kolloidosmotischen Druck.* XIX. *Über den Kolloidosmotischen Druck bei Anemien.* D. A. Kl. Med., 1929.

ID XIV. *Über den intermediären Wasserstoffwechsel bei Oedemenstehuny und Ödemauscheindung.* Z. ges. exp. Med., 1931.

ID. III. *Über die Senkungreacktion während den der Ausschwemmung. kardiales Ödemien.* Z. ges. exp., 1929.

ID IX. *Über den Kolloidosmotischen Druck des Blutserums und der Odemflussigkeit bei akuten Glomerulonephitiden und Graviditätnephritieden.* Z. ges. exp. med., 1930.

MEYER. *Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes.* I. *Oedem und Oedemauschwemmung.* Z. ges. exp. med., 1931.

PELLEGRINI. *Studio sulla patogenesi dell'ascite nella cirrosi epatica.* Arch. Pat. e Clin. Medica, vol. IX, 1930.

ID. *Studio clinico di alcune modificazioni del sangue e della diuresi dopo introduzione di acqua nell'organismo. I rapporti fra idremia e diuresi.* Arch. Pat. e Clin. Med., vol. X, 1931.

ID. *Studio di alcuni fattori meccanici e umorali nello scompenso di cuore.* Bull. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1932.

WIDAL. *Le Rein,* in *Nouveau traité de Médecine.*

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. ZERI.

La resistenza leucocitaria nella sepsi

per il dott. VITTORIO SERRA, assistente, e A. LODOLI, laureando (1).

A differenza dei comuni metodi di tecnica che, fissando nel campo colorato i leucociti, ce ne forniscono un'immagine statica e forse neppur del tutto fedele, gli esami praticati direttamente sul sangue, non sottoposto a tecniche capaci di danneggiarlo, e conservato in condizioni d'ambiente favorevole, ci permettono di seguire, anche per lungo tempo, lo svolgersi della vita di questi delicati organismi unicellulari.

Forniti di una straordinaria autonomia (Asher), dotati di movimenti intra ed extracellulari, capaci di fagocitare, di spostarsi, di « vivere » insomma sotto i nostri occhi, essi si prestano in modo particolare alle ricerche dirette atte a svelarci le delicate e complesse manifestazioni della loro operosa vitalità.

I numerosi Autori che sinora si sono occupati di queste ricerche, han basato le loro indagini chi sull'una e chi sull'altra di queste manifestazioni della vita leucocitaria: così Azzi, di Marco, Calderaro, Gogin, De Haan, Bierstein e Rabinowitch, v. Philipsborn, ecc., si sono basati sul potere di fagocitosi mostrato dai leucociti, Bauer e Kunin sulla velocità di sedimentazione, Wright sul potere antibatterico, Mac Cutcheon, Ueki, Sugiyama e Kukuo, Henderson, Jolly, Tsukamoto e v. Philipsborn sulla velocità dei movimenti ameboidi e di traslazione, Seyderhelm, Mari, Fleischmann e Pollaczeck sulla capacità di assumere le condizioni vitali, Forti, Zinger, Bruni, Di Natale, Lusena, Ruggeri, Costanzi, Messini, Stipa, Pascale, De Haan ed altri sulla durata della loro sopravvivenza in soluzione fisiologica, o in siero omologo, Sampson, Laake e Keafel, Welsch, Forti, Achard sulla sopravvivenza a contatto di soluzioni ipo- od ipertoniche di cloruro di Sodio, di carbonato di sodio al 5 % (Schultze, Suno, Weinand), di urea (Achard e Feuillé), ecc.

Le ricerche basate sullo studio della sopravvivenza leucocitaria in presenza di un ambiente sfavorevole sono quelle che ci interessano di più, perchè esse riguardano direttamente il problema della resistenza leucocitaria.

Criterii di vita e di morte dei leucociti. — Nella maggior parte dei metodi di ricerca diretta che abbiamo prima ricordato, il criterio fondamentale della vita dei leucociti è rappresentato dalla loro mobilità ameboide.

---

(1) V. SERRA ha ideato il lavoro, l'ha eseguito e l'ha compilato; il laureando LODOLI ha con diligenza collaborato alle ricerche sperimentali

Il primo a studiare i movimenti dei leucociti nell'uomo fu il Davaine (1850); indi Schultze e Rindfleisch, Hayem e Henocque, Gaglio, Engelmann e infiniti altri Autori moltiplicarono le loro ricerche ed oggi è da tutti ammesso che i leucociti siano dotati di caratteristici movimenti attivi, loro propri, che in nulla si differiscono — come si esprimeva Biedermann — da quelli delle amebe libere.

In realtà, si conoscono oggi tre tipi diversi di movimenti del leucocita: per il primo, esso emette dei prolungamenti — o pseudopodi — probabilmente dovuti a squilibri esmotici tra l'interno della massa protoplasmatica e l'ambiente esterno (Malhauer e Hoppe) o a modificazioni della tensione superficiale (Fürth): essi sono grossi e tozzi — e possono comparire e sparire in maggiore o minor tempo: la loro potenza di adesione, secondo le osservazioni di Abrahmson, sarebbe veramente notevole (1).

Accanto a questi pseudopodi di considerevole volume, i leucociti presentano — se osservati in campo oscuro — Merk, Fleischmann, Bord) dei prolungamenti assai più sottili, e molto fitti a guisa di ramificazioni (dendriti).

Gli pseudopodi non sono, come si credeva un tempo, appannaggio esclusivo dei polinucleati neutrofili; le ricerche di Hirschfeld, Schridde, Deetzen e Wolff e quelle recentissime di Lewis, hanno dimostrato che anche i linfociti emettono degli pseudopodi; e così i polinucleati eosinofili (Weinberg, Seguin) e i basofili (Merk, v. Herwerden); i monociti, invece, resterebbero sempre rotondi (Bakker).

La nostra esperienza ci permette di affermare che i movimenti ameboidi non sono sempre chiaramente visibili (v. anche Lusena); spesso avviene invece di sorprendere una modificazione fugace e irregolare del corpo del leucocita, che cambia di momento in momento la sua forma rotondeggiante, divenendo angoloso, allungato, insenato, per tornare poi rotondo, ecc.; questi movimenti in situ di tutto il corpo del leucocita sono probabilmente da attribuirsi allo stesso squilibrio di forze osmotiche che determina l'emissione degli pseudopodi: essi possono completamente sostituire questi ultimi ed hanno senza dubbio lo stesso significato vitale.

Oltre questi movimenti in situ, i leucociti possono compiere dei veri e propri movimenti di traslazione; Mac Cutcheon che li ha studiati, ha visto che i polinucleati possono percorrere sino a 47 μ al minuto primo, mentre i linfociti non raggiungono che il μ (v. anche Tsukamoto, Sugiyame e Kikuo).

Infine, nell'interno di molti leucociti è possibile osservare talora un movimento vorticoso, come di danza, di granulazioni finissime che si spostano vivacemente; tale movimento è considerato da Schilling e Ulhmann come indice di vitalità, mentre secondo Hayem indicherebbe un danno del leucocito.

Lo studio della mobilità ameboide dei leucociti ha, come vedremo subito, un'importanza pratica e grandissima, perchè tale mobilità è la più tipica espressione della vitalità di queste cellule: il leucocita morto è immobile e generalmente regolarmente rotondo (per le altre manifestazioni mortali si dirà in seguito).

Intesa come espressione di vita, la mobilità ameboide costituisce l'elemento di giudizio su cui si basa, come abbiam detto, la maggiore parte delle ricerche fatte sui leucociti viventi; ma esistono anche altri dati di osservazione ugualmente precisi, seppur meno evidenti, che ci forniscono sicuri elementi di giudizio sulla vita o la morte di questi elementi.

Il leucocita vivente appare nel campo microscopico, come un corpo rifrangente, luminoso, rotondeggiante; i suoi margini sono netti anche se irregolari, il suo protoplasma non presenta soluzioni di continuo e contiene delle fini granulazioni, dal cui movimento, si è già detto sopra. In base alle nostre osservazioni noi riteniamo che la visibilità di tale vorticoso turbinare di granuli, rappresenti ancora un fenomeno vitale, ma di entità minore rispetto all'emissione degli pseudopodi e connesso ad un iniziale danno della cellula; difatti l'abbiamo osservato in genere in quei leucociti che non presentavano più alterazioni di forma globale, e che abbiamo chiamato « poco mobili ».

Riassumendo i tre elementi della vitalità dei leucociti sono: 1) cambiamenti di forma o movimenti ameboidi; 2) granulazioni piuttosto sottili; 3) la stretta relazione tra i movimenti del protoplasma e quelli del nucleo.

---

(1) In base alle nostre osservazioni noi riteniamo che i movimenti ameboidi del leucocita vitale siano caratterizzati dal fatto che il nucleo segue strettamente i movimenti del protoplasma.

I processi di mortalità si svolgono con una progressione crescente; i primi a scomparire sono i movimenti ameboidi: il leucocita prende una forma più regolarmente rotonda, più stabile, i granuli nell'interno tendono a farsi più evidenti e appaiono animati da movimenti vorticosi e continui. Poi anche essi cessano di turbinare e si vanno facendo più lenti, più grossolani e splendenti: il leucocita è adesso totalmente immobile nell'interno e all'esterno ed appare infarcito di grosse granulazioni che lo macchiano grossolanamente come un pulviscolo di carbone; in tal momento il leucocita si può considerare morto. Nel suo interno possono comparire adesso dei vacuoli; una o più zone traslucide rotondeggianti si aprono entro il protoplasma, e le granulazioni si aggruppano tutte insieme in un punto della periferia; quando i vacuoli o il vacuolo assumono una grande ampiezza, l'elemento diventa due o anche tre volte maggiore della norma ma si va facendo evanescente cosicchè talora solo un sottile circolo periferico e qualche granulazione persistente, spinta alla periferia riescono a farci distinguere queste *vere ombre leucocitarie* vaganti passivamente nel campo microscopico.

Allorchè la degeneraz. è giunta a questo punto, noi possiamo vedere ricomparire degli ingannevoli movimenti, consistenti in modificazioni della forma del leucocita: che non siano veri movimenti vitali è dimostrato dalla mancanza della suddescritta relazione tra i movimenti del nucleo e del protoplasma, chè anzi il nucleo si vede spinto alla periferia fino ad aversi quasi l'immagine di un anello con castone; seguendo per breve tempo tali movimenti, abbiamo osservato che il leucocita finisce con l'aprirsi (fenomeno di scoppio): è probabile dunque che si tratti di fenomeni d'imbibizione post-mortale.

Del leucocita scoppiato non resta più che un ammasso informe di granulazioni che finiscono per disperdersi, così da poter osservare nella sospensione leucocitaria in esame una vera leucopenia da leucolisi, fatto che abbiamo osservato più volte specialmente nelle nostre ricerche « in vitro » dopo un prolungato contatto dei leucociti con le tossine batteriche.

A queste, che sono le manifestazioni di mortalità del leucocita esaminato in vitro senza il soccorso di particolari metodi di colorazione, fanno riscontro quelle osservate negli strisci colorati da altri autori, che hanno fondato su questo criterio il loro metodo di ricerca della resistenza leucocitaria (Achard e Feuillé, Mari, Lucibelli, Sampson, ecc.); infatti nello striscio colorato le alterazioni osservate si mantengono complessivamente analoghe a quelle che abbiamo noi stessi veduto e descritto; si parla così di granulazioni particolarmente grossolane, o della loro scomparsa, di modificazioni del volume del protoplasma che raggiunge dimensioni molto notevoli, di aumento o diminuzione del volume del nucleo, di alterazioni della disposizione del contorno, di disfacimento, di vacuolizzazione, e di picnosi.

L'esame colorato quindi conferma l'esame a fresco, con la grande differenza però che esso non fissa che un dato momento del processo degenerativo del leucocita, mentre, a fresco, lo vediamo svolgersi sotto i nostri occhi nelle sue varie fasi.

La Resistenza leucocitaria secondo Forti - Nostra tecnica.

Per resistenza dei leucociti si intende la durata della loro sopravvivenza in un ambiente sperimentale sfavorevole.

Tra i vari metodi cui abbiamo fuggevolmente accennato, va ricordato in modo particolare quello della dott.ssa Forti, della scuola del Baglioni; essa ha scelto l'uso delle soluzioni di cloruro di sodio ipertoniche (2 %) ed ha osservato che i leucociti, posti in queste condizioni d'esperimento nella proporzione di uno a undici (0,5 cmc. di sangue in 5 cmc. di soluzione salina), alla temperatura di 37°, conservano la loro mobilità ameboide solo per poche ore. Le osservazioni erano fatte col vetrino contaglobuli del Thoma, a camera allungata, e con obbiettivo a secco prima a debole, poi a forte ingrandimento su tavolino riscaldato a 37°, salendo fino a 42°.3 per saggiare lo stato dei leucociti sotto la stimolazione termica.

Noi abbiamo seguìto la tecnica della dott.ssa Forti e ringraziamo qui vivamente la gentile Collega che ce la volle personalmente indicare e illustra-

re; tuttavia abbiamo aggiunto qualche modificazione di dettaglio che, ci sembra, giova ad aumentare la visibilità dei leucociti. Invece del vetrino portaoggetti Thoma-Zeiss, abbiamo usato un vetrino per l'esame a goccia pendente (come hanno fatto anche Ruggeri, Cardile ecc.) e invece dell'obbiettivo a secco l'obbiettivo ad immersione ed anche l'oculare n. 8 Koritska. Abbiamo poi usato un tavolino riscaldato Leitz e per illuminazione una grossa lampada Leitz: in tal modo la visibilità appare assai migliorata.

È con la tecnica della Forti così modificata che noi abbiamo praticato le nostre ricerche sperimentali.

Tecnica: 0,5 cmc. di sangue prelevati dalla vena del braccio (e nei conigli dalla vena marginale dell'orecchio) vengono posti in una provetta sterile contenente 5 cmc. di soluzione NaCl al 2 %. Dopo aver tenuto la provetta a temperatura ambiente per un'ora, essa viene portata, previa centrifugazione, per 10 minuti primi in termostato e mantenuta a 37° per tutta la durata delle osservazioni.

Queste sono state praticate inizialmente a intervalli di tempo diverso, quindi ci siamo fissati sui seguenti schemi: esame di 3 ore in 3 ore nell'uomo, di 2 in 2 nei conigli.

Ogni osservazione è durata circa una mezz'ora e comprendeva l'esame di un certo numero di leucociti (il più alto possibile) onde trarne delle percentuali abbastanza sicure. A seconda del loro aspetto, noi abbiamo raggruppato i leucociti in: 1) mobili; 2) poco mobili (lenti movimenti ameboidi, intenso movimento delle granulazioni interne); 3) immobili o degenerati.

Scopo delle ricerche. — Lo studio della sopravvivenza e della resistenza leucocitaria è già stato applicato in vari campi della medicina: noi siamo stati indirizzati allo studio della Resistenza Leucocitaria nelle sepsi dalla conoscenza delle funzioni importantissime di difesa che i leucociti assolvono e dalle alterazioni morfologiche che i numerosi autori hanno riscontrato in essi, in queste condizioni: ond'era logico prevedere che lo studio dei loro poteri di resistenza avrebbe dovuto fornirci dei risultati degni di interesse.

Leucociti e sepsi. — L'ematologia conosce già da tempo le alterazioni quantitative e qualitative del sangue che accompagnano la sepsi e le classiche ricerche del Di Guglielmo sulla partecipazione del « reticolo-endotelio » ai processi di reazione cellulare in casi di sepsi, hanno allargato le nostre conoscenze in questo argomento.

In questo fervore di lotta e di difesa i leucociti occupano il primo posto e ne riportano, si può dire, le più gravi lesioni; le alterazioni degenerative, di origine tossica, del protoplasma e del nucleo dei leucociti sono state illustrate da Türk, da Naegeli e dalla sua scuola, e conservano, malgrado l'opposizione di illustri autori (Arneth), una grande importanza clinica e diagnostica; la comparsa di granulazioni basofile, di granuli sudanofili (Blasi, Cesaris Demel) e sodofili (Ehrlich), la aniso e poichilocitosi (Fontana), la formazioni di vacuoli, il raggrinzamento e la picnosi del nucleo (Seemen, Sorina, Matis, Mommsen, Barta, Schilling, ecc.) sono le principali caratteristiche morfologiche di questa degenerazione dei leucociti, così come si possono osservare sugli strisci di sangue colorato; ad esse ormai si attribuisce un significato non solo diagnostico ma anche prognostico. Sappiamo inoltre che

la formula di Arneth, basata sulla suddivisione dei nuclei e il cui significato è ancora oggi tanto discusso (v. Messini), presenta una netta deviazione verso sinistra; e infine ricordiamo, accanto a queste modificazioni d'ordine qualitativo, le oscillazioni del numero degli elementi, dalle intense leucocitosi alle leucopenie mortali (Hirschfeld).

Ricerche sperimentali.

I. — Ricerche sull'uomo.

A) Soggetti normali.

Prima di iniziare le nostre ricerche sperimentali abbiamo voluto strettamente stabilire quale fosse la resistenza dei leucociti normali e a tale scopo abbiamo esaminato, con la tecnica su descritta, dieci individui o sani o in piena convalescenza dopo malattie non gravi.

Risultati ottenuti:

Casi normali	Dopo 1 h.	Dopo 6 h.	Dopo 9 h.	Dopo 10 h.
I. Mobili	50 %	20 %	—	—
Poco mobili . . .	25 %	50 %	45 %	15 %
Immobili	25 %	30 %	55 %	85 %
II. Mobili	35 %	—	—	—
Poco mobili . . .	20 %	50 %	40 %	20 %
Immobili	45 %	50 %	60 %	80 %
III. Mobili	30 %	10 %	—	—
Poco mobili . . .	40 %	50 %	60 %	35 %
Immobili	30 %	40 %	40 %	65 %
IV. Mobili	80 %	—	—	—
Poco mobili . . .	10 %	65 %	50 %	30 %
Immobili	10 %	35 %	50 %	70 %
V. Mobili	60 %	—	—	—
Poco mobili . . .	20 %	40 %	30 %	15 %
Immobili	20 %	60 %	70 %	85 %
VI. Mobili	40 %	30 %	20 %	—
Poco mobili . . .	20 %	30 %	20 %	10 %
Immobili	40 %	40 %	46 %	90 %
VII. Mobili	20 %	20 %	—	—
Poco mobili . . .	70 %	60 %	35 %	20 %
Immobili	10 %	20 %	65 %	80 %
VIII. Mobili	20 %	—	—	—
Poco mobili . . .	50 %	40 %	25 %	10 %
Immobili	30 %	60 %	75 %	90 %
IX. Mobili	30 %	10 %	—	—
Poco mobili . . .	35 %	50 %	60 %	20 %
Immobili	35 %	40 %	40 %	80 %
X. Mobili	20 %	10 %	—	—
Poco mobili . . .	30 %	40 %	30 %	10 %
Immobili	50 %	50 %	70 %	90 %

Come si vede, in tutti i casi, fuorchè nell'VIII, e anche qui solo per uno scarto lievissimo, si è osservata nei soggetti normali la sopravvivenza di almeno il 30 % dei leucociti sino alla 9ª ora; solo tra la 10ª e l'11ª quasi tutti i leucociti apparivano immobili e molti erano degenerati: dobbiamo quindi concludere che la durata della sopravvivenza dei leucociti nei soggetti normali posti a contatto con soluzioni saline ipertoniche (2 %) si aggira intorno alle 10 ore.

I nostri risultati si allontanano da quelli ottenuti dalla Forti che, in condizioni sperimentali quasi identiche, ha osservato una sopravvivenza tra le tre e le cinque ore, ma forse tale diversità di risultati va posta in rapporto con la difficoltà pratica di stabilire quando un leucocita sia divenuto realmente immobile: perchè i leucociti apparentemente morti (purchè non degenerati) dopo un periodo di osservazione possono tornare a compiere dei movimenti di cui in un primo tempo si sarebbero creduti incapaci; inoltre le modificazioni da noi apportate alla tecnica di ricerca (v. sopra) migliorando le condizioni di vita dei leucociti durante l'osservazione e la loro visibilità, devono aver contribuito a questa diversità di risultati (1).

B) Soggetto in stato settico.

Nello scegliere i malati per le nostre ricerche noi abbiamo cercato di evitare tutti i casi in cui la diagnosi di sepsi fosse dubbia ed abbiamo raccolto solo quelli in cui l'anamnesi remota e prossima dell'infermo (pregressa angina, aborto, favo, ecc.), le sue condizioni nel momento in cui fu prelevato il sangue (tipo della febbre, stato generale, polso, ecc.), il quadro ematologico, il reperto dell'emocoltura (seppur non sempre positivo) denunciavano l'esistenza di uno stato settico.

Non sempre ci è stato possibile seguire i malati; nei casi in cui lo fu, il lettore troverà accennato il decorso della malattia nel periodo che seguì alla nostra osservazione.

Caso I. — B. Maria. Sepsi puerperale (VIII Padiglione). Globuli bianchi 12.000; polinucleosi neutrofila. Stato generale non molto grave.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	10 %	70 %	20 %
II Osservazione: dopo 6 ore	10 %	50 %	40 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	25 %	75 %

Caso II. — A. Virginia (VIII Padiglione). Sepsi gonococcica (?); eruzione papulo-vescicolare. Esiti di artrite gonococcica del ginocchio destro. Febbre a carattere suppurativo. Globuli bianchi 10.000. Polinucleosi neutrofila. Emocultura negativa.

(1) La Forti ci ha comunicato che — in ricerche ulteriori ancora inedite — ella ha trovato dei risultati che si avvicinano di più ai nostri.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	20 %	60 %	20 %
II Osservazione: dopo 6 ore	8 %	30 %	62 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	15 %	85 %

Caso III. — B. Francesca. Sepsi puerperale (VII Padiglione).
Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	20 %	30 %	50 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	25 %	75 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—		100 %

Caso IV (Pat. Medica). — Sepsi da otite. Reazione meningea.
Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	20 %	70 %	10 %
II Osservazione: dopo 6 ore	20 %	60 %	20 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	20 %	80 %

Alla II osservazione si nota già un'evidente degenerazione di molti leucociti.

Caso V. — F. Elisa (VII Padiglione).
Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	20 %	60 %	20 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	40 %	60 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

Anche in questo caso, la completa necrobiosi leucocitaria si è svolta assai probabilmente prima della IX ora; in quel tempo era già un fatto compiuto.

Caso VI. — V. Enrico (VII Padiglione). Setticopiemia con localizzazione articolare, dopo angina. Globuli bianchi 20.000.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	50 %	50 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

Caso VII. — G. Vincenzo (Isolamento). Sepsi da otite post-scarlattinosa. Il bimbo è morto tre giorni dopo la nostra indagine.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 1 ora	40 %	60 %	—
II Osservazione: dopo 3 ore	20 %	24 %	56 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

Caso VIII. — R. Candida (Isolamento). Eresipela. Setticopiemia (ascessi multipli). Emocultura positiva per lo stafilococco aureo. Morte dopo pochi giorni.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	10 %	30 %	40 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

N. B. — Già alla II osservazione si nota un'altissima percentuale di leucociti gravemente degenerati.

Caso IX. — C. Adele (V Padiglione). Sepsi puerperale. Globuli bianchi 18.000. Polinucleosi neutrofila (40ª giornata di malattia).

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

Caso X. — P. Bernardina (V Padiglione). Sepsi puerperale con localizzazioni articolari. Globuli bianchi 8.000. Morte dopo tre giorni.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	11 %	22 %	67 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	17 %	83 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

Già alla seconda osservazione si notano avanzati e gravi fenomeni di degenerazione in molti leucociti; ciò fa pensare che la completa immobilità leucocitaria sia stata raggiunta assai prima della 9ª ora.

Caso XI. — B. Vincenzo (Isolamento), ani 14. Sepsi stafilococcica da favo del labbro superiore. Condizioni generali gravissime. Emocultura + + + stafilococco. Morte dopo tre giorni.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 1 ora	—	15 %	85 %
II Osservazione: dopo 3 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

Si noti che già la prima osservazione su 85 leucociti, almeno il 75 % presentava evidenti segni di degenerazione.

Caso XII. — R. Giulio. Sepsi (diplococcica?) (Istituto di Pat. medica). Inizio rapido della malattia con febbri elevate ad andamento continuo, delirio, senso di grave malattia; entra nel nostro Istituto in IV giornata di malattia: sensorio obnubilato, lingua arida, labbra fuligginose e cianotiche, lieve arrossamento delle tonsille, polso 130, piccolo, molle. Temperatura 40°.

Nulla di notevole all'esame obiettivo dei vari organi e apparati. Fmocultura e sierodiagnosi per tifo, paratifo, A e B, melitense: negative. Globuli bianchi 17.000, globuli rossi 3.200.000: Hb 57. Valore globulare 0,88.

Formule: neutrofili 90 — B; — E.; Linfociti 3; Monociti 1; Cellule istiocitarie 6.

I polinucleati appaiono gravemente alterati; il loro volume è talora molto aumentato, il protoplasma presenta spesso dei vacuoli: i margini sono netti; in alcuni si osservano fenomeni di scoppio e granulazioni tossiche di Naegeli. La formula di Arneth è deviata verso sinistra.

Prima ricerca (26-V).

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	10 %	30 %	60 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %

Intensi fenomeni degenerativi dei leucociti.

Seconda ricerca (29-V). Persistono invariate le condizioni di estrema gravità: temperatura 40 epistassi (VII giornata di malattia).

E. O.: sempre negativo. Globuli bianchi 20.000. Immutata l'alta percentuale di elementi di origine istiocitaria.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	20 %	80 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

I fenomeni di degenerazione (fino allo scoppio) sono evidentissimi già alla 6ª ora.

Terza ricerca. Il paziente ha sfebbrato per *crisi* in IX giornata. Condizioni assai migliorate, polso 100.

Esame del sangue: globuli bianchi 8000. Glob. rossi 3.450.000.

Formula: Neutrofili 65 B. — E. 1; Linfociti 17; Monociti 4; Cellule istiocitarie 12; Cellule di Turk 1.

L'aspetto dei leucociti appare assai meno alterato.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	30 %	50 %	20 %
II Osservazione: dopo 6 ore	10 %	65 %	25 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	50 %	50 %

Caso XIII. — B. Vincenzo, anni 39. Sepsi streptococcica (Isolamento).

Ascessi articolari multipli; febbre a tipo suppurativo; condizioni generali molto gravi. Emocultura positiva per la streptococco emolitico.

Gl. B. 18.000.

1° Resistenza leucocitaria.

Prelevamento del sangue alle ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	25 %	75 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

22-IV: 2° Resistenza leucocitaria:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	30 %	70 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 9 ore	—	—	100 %

Il paziente è trattato con autovaccini; è stato praticato un ascesso da fissazione. Le condizioni permangono assai gravi.

Ricapitolando.

Abbiamo esaminato complessivamente 12 malati di sepsi; di questi 5 erano gravissimi, e morirono pochi giorni dopo la nostra osservazione.

In tutti la resistenza leucocitaria si mostrò diminuita: tale diminuzione fu più intensa nei casi in cui la malattia era più grave.

Solo due casi il (I e IV) giunsero alla 9ª ora con una certa percentuale di leucociti poco mobili ma sempre inferiore al 30 % valore minimo osservato nei soggetti normali; negli altri dieci casi alla 9ª ora di osservazione i leucociti erano immobili nel 100 per cento.

In qualche caso (III-VI-VIII-IX-X-XII) la immobilità leucocitaria era avanzatissima già alla 6ª ora e in qualche altro (VII-XI-XIII) assolutamente completa; in uno (XI), già alla 3ª ora i leucociti erano quasi tutti immobili.

Accanto ai fenomeni di mobilità pura e semplice vanno tenuti presenti quelli di degenerazione che in molti casi erano già evidenti alla 3ª ora e accentuatissimi alla 6ª ora (VII-XI-XII-XIII). Nel caso XI il più grave esaminato è anche nel XII, all'acme dell'episodio febbrile la degenerazione leucocitaria era intensa già alla 3ª ora.

Sul significato e sull'importanza di questi risultati torneremo ampiamente in seguito.

II) Ricerche sugli animali (setticemia sperimentale).

Gli animali di laboratorio che più si prestano allo studio sperimentale del potere patogeno dello stafilococco sono il coniglio e il topo bianco giapponese (Meyer). L'introduzione del germe è fatta generalmente per via endovenosa, ma per lo studio delle reazioni locali può bastare la scarificazione della cornea (Meyer). Applicazioni intradermiche possono bastare per lo studio dell'azione delle tossine (Parken).

In quanto agli streptococchi, il coniglio è ancora l'animale di laboratorio che più si presta allo studio di sepsi sperimentali da questo germe (Meyer).

Abbiamo quindi scelto per le nostre ricerche sperimentali il coniglio, dato che ci siamo limitati — per esigenze di tempo — alla inoculazione di streptococco emolitico e di stafilococco aureo. I ceppi ci sono stati forniti in parte dal nostro laboratorio batteriologico (prof. Ritossa), in parte da quello del R. Istituto d'Igiene; abbiamo provveduto alla loro vitalità facendo regolari passaggi in agar, per lo stafilococco, e in agar-sangue per lo streptococco.

Per l'inoculazione dei germi ci siamo serviti della sospensione di un'ansata di patina batterica in soluzione fisiologica: abbiamo dapprima usato l'ansa n. 1, poi, per le ultime inoculazioni, l'ansa n. 2; l'introduzione è stata praticata sempre per via endovenosa e a intervalli regolari di 5 o 7 giorni.

Gli autovaccini antistreptococcici e antistafilococcici sono stati preparati emulsionando in soluzione fisiologica fenicata al 5 % la patina batterica ottenuta per passaggio in agar dall'emocultura dei rispettivi animali, ed inattivando con temperatura a 60° per un'ora.

I conigli sono stati tenuti in gabbie pulite, bene areate e sufficientemente nutriti.

Il controllo dell'infezione sperimentale è stato effettuato attraverso l'osservazione degli animali, la misura del peso del corpo sistematicamente fatta ed esami del sangue (emocultura, conta dei leucociti e formula leucocitaria) praticati a varii intervalli: abbiamo tralasciato il criterio della temperatura, perchè ci è sembrato non abbastanza preciso. Degli animali giunti alla morte si è fatta una accurata autopsia.

***

Il piano del nostro lavoro sperimentale si può brevemente riassumere così: abbiamo lavorato su quattro conigli (in realtà il lavoro è stato intrapreso con un numero maggiore ma alcuni conigli sono morti per ragioni indipendenti dalle condizioni sperimentali): nel primo coniglio abbiamo iniettato per via endovenosa sospensioni streptococciche a intervalli regolari; nel secondo coniglio abbiamo iniettato una sola volta, una sospensione streptococcica cui abbiamo fatto seguire una regolare autovaccinazione, sempre per via endovenosa, un giorno sì e un giorno no a dosi crescenti (da mezzo a due cmc.): nel terzo coniglio abbiamo iniettato sospensioni stafilococciche per via endovenosa, a intervalli regolari; nell'ultimo coniglio abbiamo iniettato *una sola volta* una sospensione di stafilococco, lasciando poi l'animale a sè, e iniziando la cura di autovaccino solo 20 giorni circa dopo l'inoculazione.

Prima di iniziare l'esame delle modificazioni della resistenza leucocitaria in seguito alla iniezione dei germi, è stato rigorosamente esaminato (almeno 2 volte per ogni coniglio) la resistenza dei leucociti; una volta accertato questo primo valore, si è proceduto alla inoculazione batterica e all'osservazione successiva.

Ricerche sperimentali.

Coniglio A. Peso Kg. 1.400. Globuli bianchi 6.500; formula: N. 63; B. 1; E. 4; Linfoc. 25; Mon. 6; Cell.Turk 1.

Resistenza leucocitaria (10-IV).

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	—	50 %	50 %
II Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

In base a questo primo esame, pensammo che sarebbe stato più conveniente abbreviare l'intervallo fra un esame e l'altro, portandolo da tre a due ore; difatti un secondo esame è stato più dimostrativo.

10-IV: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	50 %	30 %
II Osservazione: dopo 4 ore	10 %	40 %	50 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %

12-IV:
25-IV: Si inietta una ansata N. 1 di streptococco emolitico diluita a 1:4.
30-IV: Si preleva l'emocultura: che risulta positiva per lo streptococco emolitico. Globuli bianchi 18.000.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore		50 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 6 ore		—	100 %

4-V: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	50 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	10 %

4-V: II iniezione endovenosa di sospensione streptociccoca (un'ansa N. 1). Globuli bianchi 9.000; Formula: N. 46; B. 0; E. 0; Linfoc. 44; Mon. 1; Cell. istiocitarie 7; Cell. Turk 2.

10-V: III iniezione endovenosa di sospensione streptococcica (un'ansa N. 1).
11-V: Globuli bianchi 25.000. Peso Kg. 1,280.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 6 ore			100 %

16-V: Globuli bianchi 20.000; Formula: N. 60; B. 0; E. 0; Linfoc. 37. Mon. 0; Cell. istiocitarie 3.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	25 %	75 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

17-V: IV iniezione endovenosa di sospensione streptococcica (ansa N. 1).

22-V: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	30 %	70 %
II Osservazione: dopo 4 ore		—	100 %

27-V: V iniezione endovenosa di sospensione streptococcica (ansa N. 2).

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	10 %	90 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

I-VI: VI iniezione endovenosa di sospensione di streptococco emolitico (ansa n. 2).

2-VI: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	—	100 %

6-VI: VII iniezione endovenosa di sospensione di streptococco emolitico (ansa N. 2).
Peso Kg. 1.090.

14-VI: Morte.

Autopsia: avanzate condizioni di dimagrimento.

Polmoni: segni di enfisema diffuso; nulla di patologico al taglio. Pleure libere.

Cuore un po' flaccido, non emorragie sottopericardiche, endocardio lucente, valvole integre, miocardio di aspetto normale.

Glandole del mediastino e degli ili polmonari non apprezzabilmente modificate.

Fegato: leggermente aumentato di volume (gr. 46). Sulla superficie si sgorgono delle piccole chiazze irregolari di colorito biancastro che si rivelano al taglio, prolungantesi in profondità; altre si osservano alla sezione; la loro consistenza è generalmente aumentata alla periferia, mentre al centro sono molli e come colliquate.

Milza: leggermente aumentata di volume e congesta: al taglio nulla di notevole.

Stomaco: un po' dilatato, abbondanti accumuli di B. psiforme, lungo la piccola curvatura.

Le *glandole prelombo-aortiche* sono ingrossate e aumentate di consistenza; al taglio esse appaiono diffusamente alterate e colliquate al centro.

Capsule surrenali: leggermente aumentate di volume, assai fragili, si sgretolano sotto le pinze.

Reni di volume leggermente aumentato: bene scapsulabili: larghe e irregolari zone lattiginose sulla loro superficie; al taglio vaste raccolte accessuali in vario stadio di maturazione.

L'esame del midollo osseo dimostra la presenza di numerosi elementi della serie bianca, maturi o immediatamente prematuri (mielociti, metamielociti) gravemente alterati (con fenomeni di vacuolizzazione, sfrangiamento dei margini e perdita delle granulazioni) analogamente a quanto è stato osservato nel circolo periferico.

Gli elementi più immaturi (promielociti e mieloblasti) appaiono non abbondanti ma di aspetto pressochè normali; numerosissime emazie nucleate ortocromatiche, basofile e qualche megaloblasto.

Coniglio n. 3 (peso Kg. 1.700).

26-IV-1932: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	12 %	38 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	40 %	60 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

Globuli bianchi 8.200; Formula: N. 73; b. 0; E. 0; linfociti 22; monociti 5.

27-IV: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	30 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	40 %	60 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

5-V: Iniezione endovenosa di sospensione di stafilococco aureo (un'ansa n. 1).

6-V: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	30 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	30 %	70 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

Globuli bianchi 13.000.

9-V: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore		30 %	70 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	10 %	90 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

Globuli bianchi 30.000.

11-V: Seconda iniezione endovenosa di sospensione stafilococcica (un'ansa n. 1).

Globuli bianchi 30.000; Formula: N. 51; D. 0; E. 0; Linfociti 35; Monociti 5; Cell. istioc. 8; Cell. Turk.

15-V: Emocultura: positiva per lo stafilococco aureo.

Globuli bianchi 16.000; Peso Kg. 1.670.

Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	30 %	70 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	10 %	90 %

19-V: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
II Osservazione: dopo 4 ore	—	30 %	70 %
I Osservazione: dopo 2 ore		10 %	90 %

22-V: Terza iniezione endovenosa di stafilococco aureo (un'ansa n. 1).

27 V: Quarta iniezione endovenosa di stafilococco aureo (un'ansa n. 1). Peso Kg. 1.380. Peso Kg. 1.450.

1-VI: Quinta iniezione di stafilococco aureo (un'ansa n. 2).

4-VI: Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	50 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	10 %	90 %

7-VI: Morte. Peso Kg. 1.300.

Autopsia: Avanzato stato di cachessia.

Polmoni: fenomeni di ipostasi e edema terminale; ghiandole dell'ilo infiltrate con rammollimento purulento iniziale al centro.

Pleure liscie, senza manifestaz. emorragiche; cavi pleurici liberi.

Cuore grande: spuntamento alla Banti: ventricolo sinistro contratto, miocardio leggermente degenerato, lieve tigratura dei muscoli papillari. Nulla nell'atrio S. Ventricolo destro dilatato, pareti sottili; grosso coagulo cruoroso e parzialmente organizzato. Atrio destro: numerosi coaguli cruorosi.

Fegato: aumentato di volume (gr. 54) liscio vescicola biliare ripiena. Al taglio piccoli focolai embolici grigiastri.

Milza: di volume normale, pallida.

Stomaco: ricolmo, dilatato.

Reni: disegno confuso nella superficie esterna, noduli biancastri, che si approfondano a cuneo nel parenchima. (Embolie settiche).

Surreni: leggermente aumentati di volume.

Midollo: gravissima alterazione del nucleo e del protoplasma delle forme polinucleari mature, gli elementi immaturi della serie bianca appaiono meglio conservati. Numerosi elementi della serie rossa ottimamente conservati.

Coniglio N. 2 (Peso 2.600).

Leucocitosi 7.000; Formula: N. 65; B. 1; E. 0; Linf. 28; Mon. 0; Cell. istioc. 6.

10-IV: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	50 %	30 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	50 %	50 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

16-IV: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	50 %	30 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	50 %	50 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

17-IV: Prima iniezione di sospensione di streptocco emolitico (un'ansa n. 1).

20-IV: Emocultura: positiva per streptococco emolitico.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	30 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

26-IV: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	40 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	30 %	70 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

2-V: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	50 %	40 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

6-V: Leucocitosi 9.200.
Formula: N. 52; B. 0; E 0; Linf. 44; Mon. 2; Cell. istioc. 2.
Prima iniezione endovenosa di autovaccino antistreptococcico (mezzo cc.).
8-V: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobiii	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

10-V: Seconda iniezione endovenosa di autovaccino (un cc.).
12-V: Terza iniezione endovenosa di autovaccino (un cc.).
Globuli bianchi 11.000; peso Kg. 2.540
14-V: Prelevamente del sangue: ore 8. Quarta iniezione di autovaccino (un cmc).

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	50 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

17-V: Prelevamento del sangue: ore 8.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	45 %	55 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	20 %	80 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

17-V: Quinta iniezione di vaccino (un cc.). Peso Kg. 2.490.
19-VI: Sesta iniezione di vaccino (un cc.).
21-V: Leucocitosi 14.500; Formula: N. 70; B. 0; E. 0; Linf. 26; Mon. 2; Cell. istioc. 2.
Settima iniezione di vaccino (2 cc.).
25-V: Ottava iniezione di vaccino (2 cc.).
27-V: Nona iniezione di vaccino (2 cc.). Peso Kg. 2.570.
Globuli bianchi 8.800; Formula: N. 66; B. 0; E. 0; Linf. 24; Mon 3; Cell. istioc. 7.
Numerosissimi eritroblasti ortocromatici; i polinucleati appaiono di aspetto normale.

4-VI: Prelevamento del sangue: orè 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	50 %	30 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	30 %	70 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

10-VI: Decima iniezione di vaccino (2 cc.). Peso Kg. 2.645.
14-VI: Undecima iniezione di vaccino (2 cc.).
19-VI: Globuli bianchi 8.000; Formula: N. 50; B. 0; E. 0; Linf. 43; Mon. 3; Cell. ist. 4.
19-VI: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	50 %	40 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	35 %	65 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	10 %	90 %

Coniglio n. 4 (Peso Kg. 1.800).
Globuli bianchi 6.300; Formula: N. 65; B. 1; E. 0; Linf. 23; Mon. 4; Cell. istioc. 4; Cell. Türk 4.
18- V: Prelevamento del sangue: ore 8.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	20 %	30 %	50 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	40 %	60 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

20-V: Prima iniezione di sospensione stafilococcica (un'ansa n. 1).
21-V: Leucocitosi 10.000; Formula: N. 72; B. 0; E. 0; Linf. 20; Mon. 3; Cell. istioc. 5.
23-V: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	5 %	40 %	55 %
II Osservazione: dopo 4 ore		—	100 %

25-V: Leucocitosi 20.000; Formula: N. 36 B. 0, E. 0; Linf. 20; Mon. 5; Cell. Leucocitosi 45; Mielociti 4.

Il quadro ematico è dominato dalle cellule istiocitarie a tipo monocitoide; i polinucleati sono fortemente alterati, frequenti le ombre nucleari di Gumprecht. Qualche eritroblasto, un megaloblasto.

Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

3-VI: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	10 %	90 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

Leucocitosi 15.000; Formula: N. 65; B. 0, E. 0; Linf. 8; Mon. 5; Cell. Istiocit. 20; Cell. Türk 2.

9-VI: Leucocitosi 13.000; Formula: N. 25; B. 0, E. 0; Linf. 60; Mon. 5; Cell. Istioc. 10 Prima iniezione di autovaccino antistafilococcico (1 cc.).

12-VI: Seconda iniezione di autovaccino antistafilococcico (1 1/2 cc.).

15-VI: Terza iniezione autovaccino antistafilococcico (2 cc.).

16-VI: Prelevamento del sangue: ore 8:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	20 %	80 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %

Coniglio n. 5. Peso gr. 2350.

20-VI: Gl. B. 6.500; Formula: Pol. N. 60 %; B. 0; E. 0; Linf. 32 %; Mon. 5 %; Cell. I. 3. Resistenza leucocitaria.

Prelevamento del sangue: ore 8.45:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore	30 %	30 %	40 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	40 %	60 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

20-VI: ore 18: Iniezione endovenosa di stafilococco aureo (un'ansa n. 2).

21,VI: ore 8: Gl. B. 5.500; Formula: Pol. N. 48 %; B. 0, E. 0; Linf. 45 %; Mon. 3; C. I. 4 %.

II Resistenza leucocitaria

Prelevamento del sangue: ore 8.15:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	10 %	35 %	55 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	25 %	75 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	100 %

2-VI: ore 8: Gl. B. 12.000; Formula Pol.: N. 8 %; B. 0, E. 0; Linf. grandi 60 %; piccoli 20 %; Mon. 4 % ; Cell. I. 8 %.

I pochissimi polinucleati appaiono anche molto alterati nel protoplasma e nel nucleo; numerosissime ombre nucleari. Serie rossa normale; qualche eritroblasto ortocromatico.

III. Resistenza leucocitaria

Prelevamento del sangue ore 8,20:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 2 ore	—	40 %	60 %
II Osservazione: dopo 4 ore	—	—	100 %
III Osservazione: dopo 6 ore	—	—	—

Obitus: ore 10. Autopsia: numerose glandole linfatiche ingrossate e già colliquate nel tessuto sottocutaneo addominale. Nulla di patologico a carico dei polmoni, del cuore e dei reni; la milza è congesta, aumentata di volume; sulla sua superficie si notano due piccole zone grigiastre che corrispondono a due piccoli ascessi.

Midollo. Alterazione gravissima, a carattere distruttivo degli elementi granulocitici del midollo, sopratutto delle forme mature e di quelle immediatamente premature; le forme immature (promielociti e mieloblasti) del resto non frequenti appaiono meglio conservate.

Attiva reazione della serie rossa; abbondantissime emazie nucleate a protoplasma basofilo e acidofilo. —

Noi abbiamo dunque inoculato in due conigli lo streptococco emolitico, e in altri tre lo stafilococco aureo; un animale per ogni gruppo, è stato reinfettato più volte l'altro è stato tempestivamento (n. 2) o tardivamente (n. 4) sottoposto a regolare autovaccinazione.

Il dimagrimento notevole degli animali (il coniglio n. 1 al momento del l'*obitus* era diminuito di 430 grammi e il n. 2 di 400), il loro stato di abbattimento; i mutamenti del quadro ematologico (leucocitosi, reazione endoteliale) e la positività dell'emo-cultura ci hanno completamente rassicurato circa l'efficacia della tecnica usata per la provocazione della sepsi; d'altra parte l'autopsia ha rilevato ogni volta il quadro completo di uno setticopiemia: fenomeni degenerativi cioè, e localizzazioni ascessuali multiple.

Il coniglio n. 2 vaccinato contro lo streptococco si è mantenuto in ottime condizioni generali e dopo una lieve diminuzione di peso è tornato alla cifra iniziale e l'ha poi superata (di 400 gr.). In quanto al coniglio n. 4: esso

era in condizioni generali molto gravi quando la vaccinazione fu iniziata: la resistenza è rimasta bassa e le condizioni generali gravi.

I valori della resistenza leucocitaria normale, chiaramente concordanti tra loro, hanno presentato una netta diminuzione col verificarsi delle condizioni sperimentali descritte; tuttavia l'abbiamo veduto risalire nel coniglio n. 2 qualche tempo dopo che questo era stato sottoposto a vaccinazione regolare; ma anche sull'interpretazione di questi risultati ci intratterremo più a lungo in seguito.

III. — Ricerche in vitro.

A complemento delle ricerche condotte nell'uomo e negli animali, abbiamo voluto ricercare in vitro l'azione esplicata dalla tossina stafilococcica e streptococcica sulla resistenza dei leucociti.

Si trattava di inserire nella tecnica di esperimento un nuovo tempo: il contatto dei leucociti con la tossina e di variarne opportunamente le modalità, sopratutto la durata.

Abbiamo provato dapprima a trattare il sangue appena estratto con citrato di sodio, centrifugarlo, prelevarne gli strati superiori, e porli a contatto prima della tossina batterica, poi delle soluzioni ipertoniche di Na Cl; indi abbiamo posto il sangue citratato direttamente a contatto della tossina, e solo in un secondo tempo l'abbiamo centrifugato per prelevarne i leucociti; abbiamo provato a tenere la miscela sangue-tossina a temperatura ambiente, poi in termostato a 37° ed abbiamo fatto durare il contatto da mezz'ora a un'ora; abbiamo variato i rapporti di volume tra il sangue e il filtrato di tossina da 1:1 a 2:1, 3:1 e 4:1 e finalmente abbiamo diluito variamente il filtrato stesso (1:10, 1:100).

Attraverso tutti questi tentativi siamo giunti al metodo definitivamente adottato.

Tecnica di ricerca.

Una sospensione di streptococco emolitico o di stafilococco aureo, ottenuta per stemperamento delle rispettive patine in soluzione fisiologica, viene filtrata per candela Chamberland L 5 a forte pressione. Il filtrato è raccolto in provette e, o usato come tale, o diluito in soluzione fisiologica nel modo che verrà volta per volta indicato.

Dieci cc. di sangue, prelevati dalla vena del braccio, vengono mescolati con citrato di sodio al 3 %, quindi divisi in parti uguali (2-4 cc.) e posti in due provette contenenti l'una il filtrato con la tossina, l'altro una uguale quantità di brodo o di acqua peptonata sterile (provetta di controllo).

Le due provette sono tenute in termostato a 37°, per 30 minuti, e durante questo tempo vengono capovolte lentamente due o più volte, in modo da favorire ancor più il contatto di tutto il sangue con la tossina.

Dopo una centrifugazione per 5', viene prelevato 1/2 cc. dagli strati più superficiali del sangue centrifugato, e versato in una provetta contenente 5 cc. di soluzione di Na Cl al 2 %.

Il resto della tecnica segue nel modo già descritto.

RICERCHE IN VITRO.

Sangue normale a parti uguali con filtrato di tossina stafilococcica (Provetta A) e con brodo sterile (Provetta B).

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore:			
Provetta A	5 %	63 %	32 %
Provetta B	35 %	60 %	5 %
II Osservazione: dopo 6 ore:			
Provetta A	—	—	100 %
Provetta B	—	40 %	60 %

Sangue normale con filtrato di tossina streptococcica (A) e brodo sterile (B) nella proporzione di 1:5.

Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore:			
Provetta A	—	40 %	60 %
Provetta B	10 %	70 %	20 %
II Osservazione: dopo 6 ore:			
Provetta A	—	—	100 %
Provetta B	—	25 %	75 %

Sangue normale a parti uguali non filtrato di tossina stafilococcica diluita al 1:10 (A) e brodo sterile diluito 1:10 (B).

Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore:			
Provetta A	—	30 %	70 %
Provetta B	—	45 %	55 %
II Osservazione: dopo 6 ore:			
Provetta A	—	—	100 %
Provetta B	—	20 %	80 %

Sangue normale a parti uguali con filtrato di tossina stafilococcica diluita all'1:100 (A) e con brodo sterile diluito all'1:100 (B).

Prelevamento del sangue: ore 12:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore:			
Provetta A	—	80 %	20 %
Provetta B	—	90 %	10 %
II Osservazione: dopo 6 ore:			
Provetta A	—	30 %	70 %
Provetta B	—	60 %	40 %

Sangue normale a parti uguali con filtrato di tossina streptococcica diluita all'1:100 (A) e con brodo sterile diluito all'1:100 (B).

Prelevamento del sangue: ore 9:

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
I Osservazione: dopo 3 ore:			
Provetta A	—	45 %	55 %
Provetta B	—	58 %	42 %
II Osservazione: dopo 6 ore:			
Provetta A	—	10 %	90 %
Provetta B	—	25 %	75 %

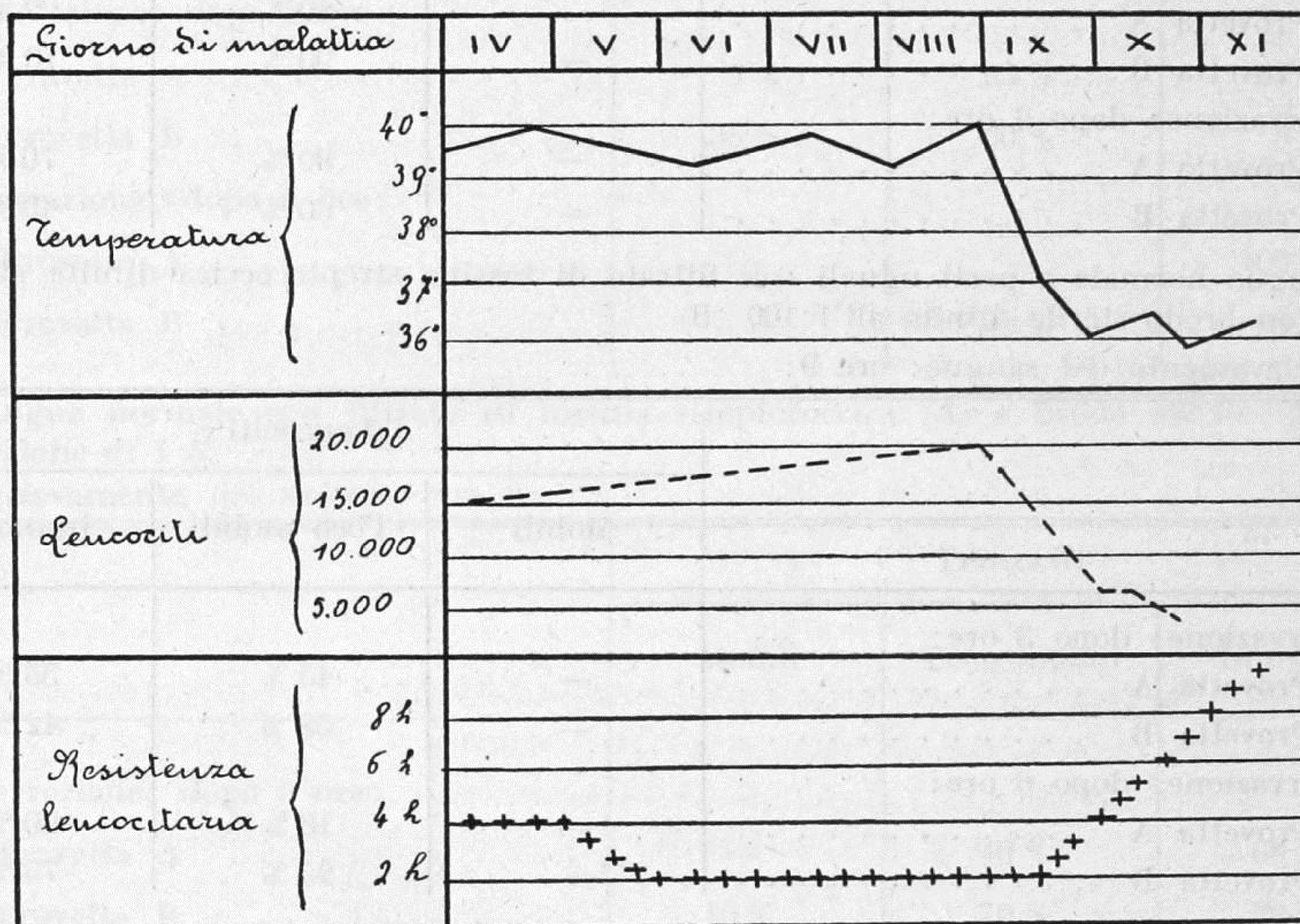
Abbiamo così esaminato il comportamento della resistenza dei leucociti normali a contatto di dosi crescenti di tossina stafilo- o strepto-coccica; essa si è dimostrata notevolmente diminuita: tutte le volte il controllo del brodo sterile ha dato valori nettamente superiori.

Questo ci autorizza a vedere nella rapida distinzione dei leucociti, già evidente o completa alla VI ora, non le conseguenze della tecnica, complicata dal fastidioso mutamento di ambiente sperimentale e dalle ripetute centrifugazioni, ma l'azione vera e propria della tossina batterica.

Discussioni dei risultati.

Il complesso delle nostre ricerche sperimentali, nell'uomo, sugli animali e in vitro, dimostra in modo sicuro che la resistenza dei leucociti, è nettamente compromessa nel caso delle sepsi e che tale diminuzione di resistenza è proporzionata alla virulenza dell'infezione, e procede di pari passo con le alterazioni morfologiche dei leucociti, dimostrabili sugli strisci colorati. Questo fenomeno è particolarmente evidente nel nostro caso n. 12, in cui all'acme dell'episodio settico, quando più gravi erano le condizioni generali, più alta la leucocitosi e i globuli bianchi nello striscio colorato apparivano più danneggiati la resistenza leucocitaria toccò i suoi valori minimi, per riprendere poi col migliorare delle condizioni ematologiche e generali (v. grafica) e col diminuire della leucocitosi.

Molti autori hanno studiato le modificazioni della vitalità leucocitaria in condizioni patologiche, ma pochi soltanto se ne sono particolarmente occupati nel campo delle malattie settiche o infettive: ricorderemo Berchmann e Stschedrowitz i quali nelle sepsi stafilococciche gravi decorrenti con leucopenia hanno osservato una diminuzione del potere di fagocitosi che attribuirono all'esistenza in circolo di una « antiopsonina », Bauer che sotto l'azione delle tossine ha veduto diminuire la velocità di sedimentazione dei globuli bianchi, parallelamente alla comparsa di alterazioni morfologiche « tossiche »



dei leucociti nel siero dei malati con infezioni acute è minore di quella in minuire nel tifo; v. Philipsborn che ha osservato come le varie manifestazioni di vitalità leucocitaria si accentuassero nelle malattie leggere, per attenuarsi nelle gravi e migliorare con la guarigione; Schultz che ha trovato la resistenza leucocitaria diminuita nel tifo, nella scarlattina, nell'eresipela e in genere, in tutte le malattie gravi; Stipa il quale ha visto che i leucociti del pus presentano una mobilità tanto minore, quanto più gravi sono le condizioni del suppurante e più vicino è l'*obitus*; de Haan, secondo cui la sopravvivenza dei leucociti stessi; Costanzi che ha veduto la sopravvivenza leucocitaria di siero normale; e Pascali che ha osservato una diminuzione della sopravvivenza dei leucociti negli stati tossici d'origine puerperale.

Meccanismo della diminuzione della resistenza leucocitaria.

Da tutte queste osservazioni risulta in maniera evidente che lo stato settico indotto dai germi nell'organismo costituisce un ambiente dannoso per i globuli bianchi, e ne diminuisce i poteri di resistenza; ma questo danno si esplica solo alla periferia, nel sangue circolante, o interessa anche l'intensità e la qualità della funzione leucopoietica del midollo?

Annoso problema questo, cui illustri Autori hanno portato contributi contradittori; secondo Naegeli, Gloor, Seemen, Philipsborn e altri le alterazioni dei leucociti sarebbero legate ad un danno periferico, cioè all'azione della tossina, circolante, mentre secondo Arneth, Schilling, Barta e Bauer il

danno sarebbe anche centrale e interesserebbe direttamente i centri leucopoietici. Noi abbiamo osservato nell'uomo, e meglio nel coniglio, dove abbiamo potuto seguire passo a passo l'insediarsi e lo svolgersi dello stato settico, che la diminuzione della Resistenza Leucocitaria si verifica mentre aumenta, anche in proporzione notevolissima, il numero dei leucociti circolanti; l'esame degli strisci colorati ha rivelato però che questi elementi sono gravemente alterati nel nucleo e nel protoplasma (rigonfiamento, vacuolizzazione, perdita dei granuli ecc.); e così si spiega come questi leucociti resistano poco alle soluzioni saline ipertoniche e presentino, a volte già dopo poche ore, tutti i segni di una avanzata degenerazione (ispessimento delle granulazioni protoplasmatiche, formazioni di vacuoli, fenomeni di scoppio).

Ora non ci sembra possibile spiegare tutte queste manifestazioni semplicemente con un'azione « periferica » esercitata dalle tossine sugli elementi circolanti; perchè se così fosse, e se la leucocitosi da noi constatata non avesse rappresentato che la risposta di un midollo sano allo stimolo periferico non avremmo osservato contemporaneamente ad essa una progressiva caduta della Resistenza Leucocitaria, ma una fase di ripresa, o per lo meno, di arresto, nella sua diminuzione: gli elementi giovani e sani, giunti di fresco dal midollo, sia pure a contatto di un sangue « tossico » non avrebbero potuto fornirci quelle alte percentuali di immobilità e di degenerazione che abbiamo invece osservato.

Veniva fatto quindi di pensare che gli elementi giungessero dal midollo già parzialmente o completamente alterati; che cioè, al danno periferico, si aggiungesse un danno midollare, centrale.

Questo modo di vedere è confortato dalle nostre osservazioni anatomo-patologiche: l'esame del midollo prelevato brevissimo tempo dopo la morte dei conigli n. 1 e 3 sistematicamente infettati e morti in stato di setticopiemia, confermata alla sezione, ha messo in evidenza infatti un'elevata e diffusa degenerazione degli elementi granulocitici maturi o immediatamente prematuri (metamielociti e mielociti) mentre tutte le forme più giovani (dal promielocito all'emocitoblasto) apparivano rispettate (v. anche Schilling, Barta, Naegeli).

Non c'è dubbio alcuno, perciò, che il midollo sia leso e che i leucociti che ne derivano, siano più fragili della norma. Tuttavia questo non è, probabilmente, il solo meccanismo del danno leucocitario; noi pensiamo infatti che il primo diminuire della Resistenza Leucocitaria che si verifica già due o tre giorni dopo la iniezione endovenosa delle sospensioni batteriche e prima ancora che si abbia una leucocitosi (v. coniglio 5) debba essere connessa ad un danno periferico, indipendente da qualsiasi influenza midollare (v. anche Mari).

L'ultimo coniglio (n. 5) è stato studiato appunto con l'intendimento di sorprendere le manifestazioni, la prova, di un danno periferico dei leucociti; a tale scopo noi abbiamo infettato l'animale con una forte dose di stafilococco aureo, ne abbiamo attentamente seguito a brevi intervalli le variazioni leucocitarie, per quanto riguardava il numero, la resistenza e la morfologia, e l'abbiamo ucciso 40 ore dopo l'infezione, al primo apparire della leucocitosi.

In queste quaranta ore infatti i leucociti sono dapprima diminuiti, indi sono tornati a salire di numero; intanto i polinucleati neutrofili subivano una progressiva falcidia e si riducevano all' 8 % nell'ultima conta, presentando

nello stesso tempo evidenti alterazioni a carattere degenerativo del protoplasma e del nucleo; infine l'esame del midollo osseo, prelevato due ore dopo la morte, rivelava alterazioni gravissime a carattere distruttivo degli elementi granulocitici.

È dunque evidente che nel breve periodo della nostra osservazione, si ebbe sotto la violenta invasione di stafilococchi in circolo, dapprima una distruzione dei leucociti circolanti, un danno quindi periferico; in secondo tempo e subito dopo una fase di reazione leucocitaria, ma minorata, insufficiente, per il danno centrale, midollare, già in atto.

Bisogna dunque ammettere che, almeno nelle condizioni sperimentali da noi create, il danno sia prevalentemente centrale, fuorchè per un brevissimo primo periodo in cui è limitato alla periferia: verosimilmente la rapidità maggiore o minore con cui si determina il danno midollare è legata alle particolari condizioni in cui si verifica l'infezione; ed è probabile che nelle forme attenuate di questa, esso sia più tardivo e meno intenso; onde si può ammettere che, anche nel campo della patologia umana, la diminuzione della R. L. sia dovuta, nelle forme leggere, ad un danno puramente « periferico », e in quelle gravi ad uno « centrale ».

Col migliorare del processo morboso, coll'attenuarsi dello stato settico, il danno leucocitario si attenua, e la Resistenza migliora (vedi Philipsborn; v. anche il nostro caso XII e il Coniglio n. 2).

Resistenza Leucocitaria e Leucocitosi.

In base alle nostre osservazioni è possibile tracciare una serie di rapporti fissi, tra comportamento della Resistenza Leucocitaria e modificazioni quantitative dei globuli bianchi.

1) Resistenza Leucocitaria normale e leucocitosi normale (soggetto sano, in condizioni normali).

2) Resistenza Leucocitaria diminuita (più o meno) e leucocitosi aumentata (più o meno): malattie infettive o settiche, di poca e di media gravità.

3) Resistenza Leucocitaria diminuita (molto) e leucopenia: sepsi gravi con esaurimento della funzione leucopoietica.

4) Resistenza Leucocitaria gradatamente in aumento e iperleucocitosi gradatamente in diminuzione: convalescenza di malattie infettive o settiche.

Da questo schema si deduce che la resistenza leucocitaria e la leucocitosi per lo meno in condizioni patologiche, si comportano in modo inversamente proporzionale.

Resta aperta tuttavia la questione se la leucocitosi perfettamente normale e sufficiente, quale può determinarsi con stimoli abatterici, possa accompagnarsi invece ad un aumento della Resistenza Leucocitaria: noi ci contentiamo di accennare a codesta questione, esulando essa dal nostro argomento.

Resistenza Leucocitaria e Fagocitosi.

Intimamente connesso al precedente è lo studio dei rapporti che decorrono tra Resistenza dei leucociti e potere di fagocitosi.

È noto che i leucociti esercitano una intensa funzione fagocitaria, e che il loro aumento nel sangue circolante costituisce un processo di difesa dei più importanti, appunto per questo.

Ma alcuni Autori, tra il Philipsborn e Bakker affermano che non esiste

alcun rapporto tra Resistenza Leucocitaria e potere fagocitario, avendo osservato che i monociti e i polinucleati neutrofili, di cui è noto l'alto potere di fagocitosi, sono i meno resistenti, a differenza dei linfociti, che invece non fagocitano e sono resistentissimi (v. anche Gallo e Sconzo).

Anche noi abbiamo osservato questa diversità di resistenza nei riguardi dei varii tipi di globuli bianchi; e possiamo aggiungere che gli elementi ischiocitari a tipo monocitoide indici di quella reticolo-endoteliosi di cui il Di Guglielmo ha definitivamente precisato il potere batteriopessico (v. anche Jakob, Schmocherl), sono anch'essi assai poco resistenti (v. coniglio n. 4).

Non è esatto quindi il dire che tra Resistenza Leucocitaria e Potere Fagocitario non esiste alcuna dipendenza: giacchè in realtà si può constatare che un rapporto esiste e precisamente un rapporto di proporzionalità inversa non privo di significato e d'importanza.

La minor resistenza dei polinucleati e dei monociti sarebbe infatti dovuta, secondo v. Philipsborn, Mudd, Stuart ed E. W. Mudd, Achard, Parrisins, Zeller, Introzzi e Denylla e Manzini alla presenza nel loro interno di fermenti proteolitici: tutti gli elementi in cui tali fermenti sono scarsi (basofili e eosinofili), mancano (linfociti) o sono ancora immaturi (cellule giovani della serie bianca) sono più resistenti; questo diverso comportamento della resistenza si osserva tanto in condizioni fisiologiche che patologiche, come noi stessi abbiamo potuto osservare.

La ricchezza in fermenti e la capacità di fagocitare, logicamente parallele tra loro, appaiono dunque inversamente proporzionali al potere di resistenza.

Significato della Resistenza Leucocitaria.

Ora ci sembra che questo fenomeno abbia una notevolissima importanza perchè indica che la minor resistenza all'ambiente esterno è offerta proprio da quegli elementi che vivono più intensamente e più efficacemente: i fagociti.

Ma la distruzione dei leucociti in circolo, la cosidetta « lisi leucocitaria » rappresenta un fenomeno favorevole ai processi di difesa dell'organismo, nel senso che mette in libertà anzitutto i fermenti attivi dei leucociti, ed in secondo luogo, in caso di infezione, quegli anticorpi che si sono venuti formando nell'interno dei leucociti stessi, come espressione di reazione verso gli agenti batterici.

In tal modo la leucolisi periferica viene a costituire un processo di difesa utile, anzi necessario e di carattere essenzialmente « specifico » (Caronia, Jemma, Auricchio, Ritossa) contro una data infezione; anzi, secondo questi Autori, tutti i mezzi di cura specifici (vaccini) o aspecifici (metalli colloidali, proteine) usati per combattere gli stati infettivi, e la cui introduzione è seguita da una fase temporanea di leucopenia, cui segue la leucocitosi, agirebbero appunto attraverso codesto meccanismo leucolitico.

Anche Manoukhine e, più recentemente, Midon Andia, hanno sostenuto l'utilità delle irradiazioni spleniche nella cura di alcuni stati morbosi (Tbc), in quanto determinano la distruzione di leucociti ed il passaggio dei loro fermenti attivi in circolo.

Infine, anche la leucopenia del primo periodo del processo digestivo e quella dello choc emoclasico (Abrami e Widal) avrebbero lo stesso meccanismo e lo stesso significato utile per l'organismo.

In complesso tutto un importante gruppo di Autori sostiene oggi l'uti-

lità pratica e persino la necessità della distruzione dei leucociti in circolo, come efficace mezzo di difesa organica. Se si pensa allora che « diminuzione di resistenza » vuol dire « precocità di lisi in circolo », e che tale fenomeno si manifesta con maggiore intensità appunto in quei leucociti che sono più ricchi di sostanze attive, si comprende come la diminuzione della R. L. nella sepsi debba intendersi quale un fattore utile, benefico, ai fini del complesso meccanismo delle difese organiche.

Sull'azione che gli autovaccini esercitano sulla resistenza dei leucociti nelle sepsi.

Pur non potendo giungere a conclusioni definitive data la scarsità del materiale di cui disponiamo desideriamo ad ogni modo, notare obiettivamente, che il coniglio n. 2 prima infettato con streptococco, poi autovaccinato a giorni alterni, non è diminuito di peso, anzi dopo una prima diminuzione, ha superato i valori iniziali (da Kg. 2.600 a Kg. 2.800); si è mantenuto sempre in ottime condizioni e vivacissimo: la resistenza leucocitaria è dapprima diminuita in modo evidente sotto l'iniezione di streptococco, poi si è mantenuta stabile, e verso la fine del periodo di controllo, ha cominciato ad accennare un evidente miglioramento. Invece l'altro coniglio n. 4, trattato tardivamente non ha risentito alcun vantaggio dalla vaccinazione. D'altra parte, nel caso XIII (v. ricerche sull'uomo), malgrado l'uso degli autovaccini la resist. leucocitaria si mantenne bassa e le condizioni generali gravissime. L'esame dell'influenza che i vaccini esercitano sulla resistenza leucocitaria merita ad ogni modo di essere più largamente studiato.

In complesso, lo studio del comportamento della Resistenza Leucocitaria nelle sepsi, ci dà un'idea precisa delle modificazioni che le tossine batteriche esercitano sulla complessa attività vitale dei leucociti, sia circolanti che midollari; strettamente legate all'azione tossica del germe, le successive oscillazioni della Resistenza Leucocitaria ci illuminano sull'evoluzione della « tossicosi leucocitaria » più e meglio del semplice esame degli strisci colorati, e ci chiariscono il reale significato delle oscillazioni numeriche presentate dai globuli bianchi.

Lo studio della Resistenza rappresenta quindi un complemento necessario alle ricerche morfologiche e quantitative che ordinariamente si pratica su questi elementi; e nella interpretazione dei suoi risultati si tenga conto di rapporti che legano questa alle altre fondamentali attività del globulo bianco.

RIASSUNTO.

1) Abbiamo studiato il comportamento della *resistenza leucocitaria* nel corso delle sepsi osservate nell'uomo, o sperimentalmente provocate nell'animale.

2) Il metodo seguito in tale ricerca è stato quello della d.ssa Forti, da noi parzialmente modificato in dettagli di tecnica: esso è stato sperimentato dapprima in 10 soggetti normali.

3) Il materiale di ricerca è costituito di:

13 casi di sepsi di varia natura, osservate nell'uomo;

5 casi di sepsi sperimentalmente provocate nei conigli.

4) Le « ricerche in vivo » sono state completate da una serie di ricerche « in vitro ».

5) La resistenza leucocitaria è stata trovata diminuita in modo costante.

6) Alla diminuzione della Resistenza Leucocitaria, si sono associati fenomeni degenerativi dei leucociti, cui hanno fatto riscontro le alterazioni rilevabili nelle ricerche morfologiche (strisci colorati), da noi parallelamente condotte a quelle biologiche.

7) Si discutono i rapporti tra resistenza, modificazioni quantitative e potere di fagocitosi dei leucociti.

8) Si accenna all'azione esplicata dagli autovaccini sulla resistenza leucocitaria.

9) Si esprime l'ipotesi che la diminuzione della Resistenza Leucocitaria nel corso di malattie settiche, possa rappresentare un elemento di difesa utile per l'organismo.

Giugno, 1932 - X.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. *Recherches de la résistance leucocytaire.* C. R. Soc. Biol., LXVI, 1909.

ACHARD et FEUILLÉ. *Sur la résistance leucocytaire.* Ibid., vol. LXIII, 1907.

ACHARD et RAMOND. *Recherches de la résistance leucocytaire.* Ibid., LXVI, 1909.

ARNETH. « *Toxische* » *Leucocyten Veränderungen* Münch Med. Woch. 10, 1929.

ASHER. *Innere Sekretion und Phagocytose.* Klin. Woch., 3, 1924.

AZZI. *Sul comportamento dei corpuscoli bianchi ecc.* Giorn. di Batt. e Imm., vol. I, 1926.

BAKKER. *Une contribution à la connaissance de la motilité amiböide des leucocytes polinucléaires.* Arch. de Phys., vol. 10, 2, 1926.

BARTA und GEDEON. *Sepsis und Blutbildung.* Wirch. Archiv, 272, 1929.

BERCHMANN und STSCHEDROWITZKY. *Zur Frage der Staphylokokkensepsis.* Zbl. S. Bakt. Parasiten. u. Infektionskr., Bd. 102, 1927.

BIEDERMANN. *Vergleichende Physiologie der irritables Substanzen.* Erg. der Phys., 8, 26, 1905.

BIERSTEIN e RABINOVITSCH. *Die phagocytäre Fähigkeit der Leucocyten bei veränderten Blutdrüsen Korrelation.* Klin. Woch., n. 42, 1925.

BLASI. *Significato delle granulazioni sudanofile nei leucociti del sangue dei bambini affetti da disturbi della nutrizione.* La Clin. Pediatrica, anno XI, fasc. VI.

BOND. *The leucocytes in health and disease.* London, 1924.

CALDERARO. *Modificazioni della fagocitosi per azione di soluzioni diluite di HCl sui leucociti e sul siero.* Haemat., vol. V.

CESARIS-DEMEL. *Ueber die morphologische Struktur und die morphologischen Veränderungen der Leukocyten.* Virch. Archiv, 195, 1909.

COSTANZI. *Sulla sopravvivenza dei leucociti nei tifosi con particolare riguardo al titolo di agglutinazione nel sangue.* Il Policl., Sez. medica, 1928.

HAAN (DE). *Die Phagocytose als Ausdruck des Lebens der Leukcocyten.* Pflüg. Arch. f. die gesamte Physiol., Bd. 194, 1922.

DI GUGLIELMO. *La patologia e la clinica del sistema reticolo-endoteliale.* Haemat., 9, 1928.

DI MACCO. *Ricerche sperimentali sulla fagocitosi.* Ibid., 3, 1922.

DI NATALE. *La sopravvivenza in vitro dei leucociti nella malaria.* Fis. e med., 1930.

FIESSINGER. *Les ferments leucocytaires.* Strasb. méd., 19, 1925.

FLEISCHMANN. *Die Leukocyten.* Ergebn. der Phys., Bd 27, 1928.

FLEISCHMANN und POLLACZEK. *Zur Prüfung der Vitalität von Leukocyten mittels Farbstoffen.* Klin. Woch., 1931, II.

FONTANA. *Anisocitosi e poichilocitosi dei globuli bianchi ecc.* Haemat., VIII, 1927.

FORTI. *Sulla resistenza dei leucociti dell'uomo fatti sopravvivere nel sangue puro o diluito con soluzioni ipo- o ipertoniche di NaCl.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., vol. IV, I, 1929.

FORTI, SIMONELLI, DE VINCENTIS. *Un nuovo metodo per lo studio della resistenza leucocitaria, e la resistenza dei corpuscoli bianchi.* Bull. e Atti R. Acc. Med., Roma, 1931.

GALLO. *La resistenza leucocitaria nei neonati.* Pediatria, sett. 1925.

GLOOR. *Die Klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leucocyten.* Ed. Thieme, Leipzig, 1929.

GOGIN. *Der Einfluss des Diphteris und des retanustoxins auf die phagocytische Tätigkeit der Leucocyten.* Journ. de Microb., vol. 5, n. 3, 1925.

HIRSCHFELD. *Sind die Lynphocyten ameboider Bewegung fahig?* Berl. Kl. Woch., 40, 1901.
ID. *Malattie del sangue.* Ed. Vallardi, 1928.
KUNIN. *Weitere Untersuchungen der Leukocytensenkung und ihre klinische Verwertung.* Zeit. f. Kl. Med., 107, 1928.
INTROZZI e DESSILLA. *Contrib. allo studio degli elem. reticolo-istioc.*, vol. XIII, fasc. II, 1932.
JEDDIKA. *Formules hématologiques animales au cours des septicémies,* Sang 2, N. 1, 1928.
JOLLY et LACASSAGNE. *De la résistance des leucocytes du sang vis-à-vis des rayons,* X. C. R. Soc. Biol., Paris, 89, 1923.
JOLLY. *Action des rayons ultraviolets sur les muov. amiböides des leucoc.* Ibid., 99, 1928.
LEWIS. *Locomotion of Lymphocytes.* Bull. Hopkins Hosp., 49, 1931.
MC. CUTCHEON. *Studies an the locomotion of leucocytes. I. The Normal Rate of Locomotion of Human Neutrophilic Leucocytes.* Ann. J. of. Phis., 66, 1923. - II. *The effect of temperature an the Rate of locomotion of human neutrophilic Leucocytes in vitro.* Journ. exp. Medic., 1921, vol. 33, p. 261. - III. *The Rate of Locomotion of Human Lynphocytes in vitro.* Ibid., 69, 1924.
LUSENA. *La sopravvivenza dei leucociti negli stati agonici e preagonici.* Policl., Pr., 1929.
ID. *Contr. allo studio della sopravviv. dei leucociti nella leucemia mieloide cronica,* Ibid., 1928.
MARI. *Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue.* Ibid., 1925.
MESSINI. *Ricerche sperimentali sull'azione della tubercolina sui leucociti sopravviventi,* ecc. Venezia, 1931.
MEYER. *Use of animals in routine diagnostic work.* The J. of. Labor a. Clin. Med., n. 3, 1932.
MIDON ANDIA. *Cura della tubercolosi polmonare per mezzo della leuccitolisi provocata con l'irradiazione della milza.* Rev. de diagn. y. tratam. fisicos, n. 6, 1926.
MUDD, STUART and E. MUDD. *The deformability and the wetting properties of leucocytes and erythrocytes.* J. gen. Phys., n. 14, 1931.
PARRISIUS und SCHLOPSNIER. *Ueber die Absterbe Vorgänge an den weissen Blut Körperchen in vitro.* Folia haematol., Bd. 34, 1927.
PASCALI. *Sulla sopravvivenza dei leucociti in gravidanza,* ecc. Folia Gynaekol., vol XXVI, 4.
PHILIPSBORN. *Untersuchungen über die amoboiden. Bervegungen der Leukocyten gesunder und. kranker Menschen in Quarz Deckglaspraparat.* Dtsch. Arch. Klin. Med., 160, 1928.
PHILIPSBORN. *Untersuchungen über die Klebrgkeit der lebenden Leucocyten gesunder und kranker Menschen.* Folia haemat., 41, 1930.
ID. *Ueber die Nekrobiose der Leukocyten gesunder und kranker Menschen in Quarz Deckglaspraparat.* Dtsch. Arch. Klin Med., 160, 1928.
RITOSSA. *Le Leucolisine nei processi immunitari e nutritivi.* La Pediatria, 16, 1926.
RUGGERI. *Sulla sopravvivenza dei leucociti malati di diabete mellito.* Haematol., 11, 1930.
SCHMECHEL u. SEHFELDT. *Blutbild und Retikulo-endothelialsysten bei der Streptokokken-infektion.* Zeit f. des ges. exp. Mediz., Bd. 155, 1927.
SCHULTZ. *Unters. über das Resistenz. der Leukoc.* Verhandl. d. Ges, p. un Med., 1925.
SCONSO. *Sulle alterazioni cadaveriche dei leucociti.* La Cult. med. mod., vol. VIII, n. 13.
SEEMEN. *Ueber pathologiche Veränderungen der Leukocyten bei chirugischen Infektionen, vor allem bei den Allgemein infektionen.* Atsch. Zeit. f. Chir., Bd. 203/04, 1927.
SORINA. *Zur frage der Strukturveranderungen der Erythrocyten und Leukocyten bei verschiedemen Krankheiten.* Folia haemat., 42, 1930.
STIPA. *La sopravvivenza dei leucociti in varie raccolte suppurative.* Il Pol., Sez. prat., 1928.
SUGYYAMA and KIKUO. *Studies on the migration velocity of white blood cells.* Trans. jap. path. Soc., 18, 1929.
TSUKAMOTO. *The influence of temperature upon the migration velocity of various types of the rabbit's luecocytes* Ibid., 19, 1929.
UEKI. *Studies on the rate of migration of white blood cells taken from man and winterfrog. and the influence of temperature thereon.* Ibid., 18, 1929.
WALLGREEN. *Ueber die Wirkung des Lichtes anf die neutrophilen Granulocyten des normalem Menschenblutes.* Zblat. Path., 46, Erg. H., 1929.
WEINARD. *Klinisch und experimentelle Untersuchungen über die Leucocyten Resistenz.* Folia haemat., Bd. 34, 1927.
WELSCH. *La marche de la destruction leucocytaire en solution chlorurée sodique hypertonique.* Arch. intern. Phys., 34, 1931.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XL Roma, 1° Agosto 1933 - XI Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Direttore: Prof CESARE FRUGONI.

La tecnica della preparazione degli estratti per le reazioni cutanee diagnostiche e curative negli asmatici.

Dott. PIETRO MOLINARI-TOSATTI, ass. vol.

Il concetto di ipersensibilità in patologia umana s'è affermato e va assumendo sempre più larghi sviluppi; nella clinica sindromi da ipersensibilità ben definite nel loro quadro nosologico sono state individuate e al fattore ipersensibilità nel quadro patogenetico di svariate malattie si tende a dare sempre maggiore importanza e comunque si tende da più parti a farne oggetto di approfondito studio. Se dal lato teorico le cosiddette prove cutanee, accanto ad altri spedienti tecnico-sperimentali, hanno apportato ed apportano notevole contributo di argomenti probativi allo studio del problema dell'ipersensibilità, in clinica ormai tali prove sono entrate nel dominio della diagnostica corrente, e, accanto all'anamnesi, accanto all'esame obbiettivo, in un campo sia pur ristretto di sindromi cliniche, sono divenute indispensabili quale elemento di diagnosi. Parlando di prove cutanee intendiamo qui riferirci particolarmente alle cutireazioni e alle intradermoreazioni, opportunamente integrate dalla prova di Prausnitz e Küstner, prezioso mezzo di controllo ormai entrato anch'esso nella pratica comune. E ci richiamiamo per il valore da attribuire alla positività di queste reazioni a quanto nella nostra Scuola è stabilito quale canone fondamentale, che cioè se la positività di queste ricerche, opportunamente integrantisi, ha valore probativo per affermare lo stato d'ipersensibilità verso una data sostanza,

questa affermazione « non equivale sempre alla identificazione automatica dell'agente morboso della malattia in atto. In questo senso le reazioni cutanee hanno solo un valore generico d'indicazione di causa d'ipersensibilità, non di causa di malattia ». Quest'ultima sarà ricercata volta per volta attraverso una serie di altri elementi che l'indagine clinica delle singole forme richiede (v. Frugoni e Melli « Malattie allergiche » nel trattato del Ceconi). D'altro lato è opportuno aggiungere che talvolta, di fronte ad uno stato di ipersensibilità sicura, le prove cutanee possono risultare negative, e ciò sia per l'esistenza di stati di ipersensibilità locale, istiogena, ammessa dalla nostra Scuola (specialmente nei riguardi dell'asma bronchiale), sia per speciali condizioni della pelle inibenti la sua capacità di reagire.

Delle prove cutanee summenzionate preferiamo le cutireazioni alle intradermoreazioni per considerazioni che più volte dalla nostra Scuola sono state svolte e che così si possono riassumere:

1) possibilità di eseguire numerose prove (60-80) in una seduta di mezz'ora circa col metodo delle cutireazioni, più numerose di quelle eseguibili in una sol volta col metodo delle intradermoreazioni (10-12, al massimo 20);

2) relativa maggiore frequenza di reazioni aspecifiche col metodo delle intradermoreazioni che con quello delle cutireazioni, in ragione appunto della maggiore sensibilità delle prime di fronte alle seconde;

3) necessità di usare estratti fluidi, sterilizzati per le intradermoreazioni, estratti che possono avere minor capacità reattiva di fronte a quelli preparati estemporaneamente per le cutireazioni, hanno minor durata e quindi obbligano a frequenti controlli, che, per essere necessariamente biologici, sono difficili e spesso impossibili ad eseguirsi;

4) non ultimo argomento contro l'uso corrente delle intradermoreazioni in Clinica, la possibilità di accidenti gravi, quali sono segnalati nella letteratura.

Per tutto questo nella pratica corrente diamo la preferenza alle cutireazioni; alle intradermoreazioni non ricorriamo che o allorquando vogliamo controllare la negatività dei reperti avuti con le cutireazioni di fronte a qualche sostanza o nel caso di antigeni che per cutireazione danno reperti nulli o scarsi (per esempio gli estratti di Aspergilli); alla prova del trasporto passivo locale alla Prausnitz e Küstner ricorriamo spesso per controllare la positività delle cutireazioni di fronte a un determinato antigene, rappresentando detta prova la dimostrazione più sicura dello stato d'ipersensibilità di fronte a quell'antigene, in quanto appunto sulla presenza di anticorpi in circolo si fonda la positività della prova stessa.

Quanto all'oftalmoreazione, usata correntemente e preferibilmente da alcuni Autori specialmente americani, noi raramente vi ricorriamo, ritenendola non pratica e pericolosa. Non pratica perchè il numero di antigeni con tal prova cimentabili è per ovvie ragioni assai limitato; pericolosa perchè, reagendo la mucosa congiuntivale con iperemia e talora chemosi anche di notevole grado, non è escluso che tali reazioni, in casi di elevata ipersensibilità, possano recare nocumento grave all'organo della vista. Vi ricorriamo in rari casi per controllare le prove cutanee, quando non siano di per sè sufficientemente probative, specialmente in casi d'ipersensibilità ai pollini a tipo d'oculo-rinite stagionale; ed usiamo allora per l'instillazione nel

sacco congiuntivale diluizioni del polline in esame all'1:1000, o diluizioni progressivamente minori a seconda della capacità responsiva del soggetto in esame. Particolare valore ha invece questa prova — vi accenniamo per incidenza — nella profilassi dello shock e della malattia da siero, in quanto l'instillazione nel sacco congiuntivale dell'individuo sospettato d'ipersensibilità al siero (di cavallo) di una-due gocce d'una diluizione del siero a 1:10 o del siero puro vale, in caso di reazione positiva, a documentarci lo stato di ipersensibilità e a farci quindi adottare tutti quei provvedimenti che servono ad evitare od attenuare gli inconvenienti paventati.

Degli antigeni di uso corrente alcuni, nella pratica delle prove cutanee, applichiamo in toto, sospendendoli in soluzione di soda N/10 (di regola), per esempio i pollini; di altri prepariamo estratti secchi o fluidi, e ciò per necessità di conservazione dell'antigene stesso in poco volume e per esaltarne l'azione. Sul modo di preparare simili estratti molte indicazioni si trovano qua e là nella letteratura. Di queste (specialmente d'Autori americani, quali Walker, Cooke, Coca, ecc.) noi ci siamo valsi per preparare estratti di materiali della nostra collezione, in parte abbiamo usato tecniche da noi elaborate. Siccome da più parti ci vengono richiesti particolari sulle tecniche in uso nella nostra Scuola per la preparazione degli antigeni di uso più comune, abbiamo creduto opportuno di stendere queste note di carattere eminentemente pratico. Ci è doveroso premettere che nell'esporre le tecniche seguenti noi di proposito tralasceremo ogni citazione bibliografica, ogni accenno a priorità nell'invenzione di questo o quel metodo, non entreremo in merito ai vantaggi dei nostri metodi in confronto d'altri da altri proposti ed usati, e ci limiteremo a riferire quanto da noi si fa sia con tecniche personali nostre, sia con tecniche desunte da altri e più o meno modificate; tecniche che hanno il conforto di una larga sperimentazione su centinaia di asmatici, accuratamente studiati nella nostra Scuola.

Tratteremo della preparazione di antigeni a scopo diagnostico, da usarsi sia per cutireazioni sia per intradermoreazioni, preparazioni estemporanee e durature; in seguito della preparazione d'antigeni a scopo terapeutico (per cura dissensibilizzante); accenneremo infine brevemente alla tecnica del trasporto passivo alla Prausnitz e Küstner.

1) *Preparazione di antigeni a scopo diagnostico.*

a) *Per cutireazioni* secondo il metodo di Walker (sul lato flessorio delle braccia e degli avambracci e sulle cosce, previa, se occorre, depilazione: sgrassamento e disinfezione della cute mediante etere, scarificazioni a mezzo di un comune vaccino-stile, lineari, lunghe circa 1 cm.-1 cm. 1/2, fatte in modo da discontinuare lo strato epidermico senza produrre gemizio di sangue, convenientemente distanziate l'una dall'altra (2-3 cm.) in modo che le singole reazioni non abbiano a confluire; applicazione del materiale da cimentare o sospeso in soluzione di soda N/10 all'atto dell'applicazione (una goccia di soda sulla scarificazione, entro cui si stempera con una bacchetta di vetro, sterilizzata, che va cambiata ogni volta, una piccola quantità del materiale in esperimento) o direttamente, se il materiale è fluido o sotto forma di estratto fluido; comparsa entro 10'-30' circa di un ponfo orticarioide, bianco-giallastro, con margini irregolari frastagliati, ameboide, con alone eritematoso circostante, spesso pruriginoso. Il tratto di cute uti-

lizzato per una serie di cutireazioni può di nuovo essere utilizzato per un'altra serie dopo 24-48 ore di riposo).

Pollini: usiamo il polline quale ci viene fornito, rigorosamente selezionato, da nostri incaricati che lo raccolgono nel modo seguente: i fiori, colti al mattino presto (verso sera le piante anemofile hanno perduto buona parte del polline dei loro fiori) con rami non troppo corti, vengono scossi leggermente su tavoli coperti di lastre di vetro, e tale operazione vien ripetuta più volte, conservando negli intervalli i rami in bottiglie con acqua in locali al riparo dalle correnti d'aria. Con un pennello e una lama da rasoio di sicurezza si raccoglie il polline, lo si libera dalle eventuali grossolane impurità (foglioline, insetti, ecc.), si essicca in termostato in piccole vaschette per 1-2 giorni e finalmente si conserva in provette ben chiuse, dove rimane inalterato quasi indefinitamente. In caso di pollini poco anemofili e quindi non facilmente staccabili dalle antere con semplici manovre di scuotimento e di leggera battitura, conviene staccare le singole antere con una pinzetta e farle seccare; quando sono bene asciutte, scuotendole in una provetta ben chiusa, il polline si separa per lo più facilmente.

Applichiamo il polline sospendendolo al momento dell'uso in menstruo liquido (in generale NaOH N/10), il quale, ledendo la membrana delimitante dei granelli di polline, estrae istantaneamente il quid reattivo contenuto nei pollini.

Derivati epidermici (peli, penne, forfora): alcuni (forfora di cavallo) si possono usare tal quali sospendendoli al momento dell'uso in menstruo liquido; di altri si preparano estratti.

Tagliuzzati finemente le penne o i peli (questi ultimi rasati alla base il più possibile vicino alla cute), vengono posti in recipienti chiusi con alcool a 12° e lasciati a macerare da tre a sette giorni, agitando spesso. Il liquido di estrazione viene poi filtrato su carta, concentrato mediante evaporazione in corrente d'aria calda, e conservato in provette chiuse, pronto per essere usato per applicazione diretta (una piccola goccia) su di una scarificazione. Tale liquido, conservato in fiale, chiuse alla lampada, si mantiene attivo per qualche anno. Se si vuole poi ottenere la proteina corrispondente allo stato di maggior stabilità, si fa evaporare il filtrato od esponendolo alla corrente d'aria di un comune ventilatore entro larghe bacinelle, o mettendolo nell'essiccatore da sieri (corrente di aria calda a 38°-40°) fino ad avere una polvere che può conservarsi in fiale ove sia fatto il vuoto con l'aspiratore prima della saldatura alla fiamma; oppure quando simile procedimento non riesce, concentrato convenientemente il liquido all'essiccatore, si precipita la proteina mediante aggiunta di alcool a 96° e il precipitato, raccolto per decantazione, lavato (mediante successive sospensioni e centrifugazioni come verrà detto più avanti a proposito degli alimenti) con alcool e con etere, viene alla fine essiccato in termostato e conservato sotto forma di polvere finissima. È opportuno abbreviare il più possibile i tempi delle successive manipolazioni per evitare che il liquido d'estrazione vada incontro a putrefazione.

Medicamenti e *sostanze coloranti*: per la maggior parte si possono usare tal quali; si sciolgono o sospendono al momento dell'uso in qualche goccia di solvente o altro veicolo indifferente o di NaOH N/10 (specialmente le droghe).

Alimenti: la facile deteriorabilità di tali materiali, che non permette la conservazione degli stessi al di là di un tempo molto limitato, ci obbliga a ricorrere sistematicamente per essi ad estratti che, conservando le proprietà reattive della sostanza madre ed anzi esaltandole, possano nello stesso tempo in piccolo volume essere conservati. Procediamo così: alimenti vegetali (legumi, verdure, frutta), tre Kg. circa della sostanza (più o meno a seconda della maggiore o minore ricchezza in acqua) vengono tritati finemente con mezzaluna su spessa tavola di legno e poi posti a macerare o in acqua distillata o in soluzione di NaCl 0,85 %; a scopo antiputrefattivo aggiungiamo un pizzico di timolo in polvere e, dopo rimescolato, ricopriamo con toluolo in modo che un straterello di qualche millimetro si distenda uniformemente sul pelo del liquido sottostante, in recipienti di vetro cilindrici a largo fondo piatto, muniti di coperchi con bordo smerigliato. In capo a quattro o cinque giorni filtriamo il liquido di macerazione attraverso tela di lino, raccogliamo il materiale rimasto sul filtro e lo pressiamo in torchietto apposito, raccogliendo il liquido che cola ed unendolo al filtrato precedente. Versiamo questo liquido in bacinelle rettangolari ad orlo basso e a superficie larga, e lo mettiamo ad essiccare in un essiccatore da sieri sotto forte corrente di aria debolmente riscaldata (38°-40°). Ridotto l'estratto liquido a consistenza sciropposa, tre modalità di tecnica si possono seguire: o proseguire l'essiccamento fino a ridurre l'estratto a una massa di consistenza più o meno tenace, quasi conserva di pomidoro o marmellata, e conservarlo tal quale, o trattare il liquido sciropposo con tetracloruro di carbonio ed etere (successivamente sbattendo e decantando) nell'intento di sottrarre i grassi e poi tirare a secco e conservarlo in questa forma (questi modi di conservazione noi evitiamo il più possibile e solo vi ricorriamo quando non ci è possibile ottenere altrimenti un estratto secco in polvere), oppure l'estratto ridotto a consistenza sciropposa sottoponiamo alle manipolazioni seguenti. Premettiamo che lo scopo di queste manipolazioni è quello di precipitare le proteine disciolte nell'estratto acquoso senza per nulla denaturarle, lavarle ripetutamente onde averle nel maggior grado possibile di purezza, essiccarle, ridurle in polvere, facilmente conservabile. Questo scopo è più o meno facilmente realizzabile a seconda della minore o maggiore ricchezza dei vari estratti in sostanze zuccherine e in grassi. Come solventi dei grassi usiamo tetracloruro di carbonio, acetone, etere, a seconda dei casi; acqua distillata quale solvente delle sostanze zuccherine; alcool a 96° per precipitare le proteine; alcool a 96° ancora per lavare il precipitato, etere per tirarlo a secco. Il metodo più semplice è quello di versare l'estratto di consistenza sciropposa, riprendendolo con un po' di acqua distillata se troppo denso, in un cilindro alto graduato; aggiungere alcool a 96° in proporzione di tre a uno, mescolare, capovolgendo il recipiente più volte. Si forma un precipitato fioccoso che si deposita a poco a poco sul fondo del recipiente. In capo a 24 ore circa il liquido sovrastante appare limpido o quasi limpido e si può decantare con cautela (noi siamo soliti introdurre nel recipiente una cannula di vetro a becco ritorto e raccordata a un tubo di gomma lungo, in modo che il becco peschi appena al di sopra del precipitato raccolto sul fondo del cilindro; aspiriamo cautamente liquido in modo da innescare il sifone così formato e asportiamo in tal modo il liquido sovrastante al precipitato fino all'ultima goccia senza smmuovere il precipitato stesso). Con

aggiunta di alcool a 96° in proporzione di due a uno circa riprendiamo il precipitato, con una bacchetta di vetro lo sospendiamo il più finemente possibile nell'alcool e poi mediante centrifugazione in grosse provette a fondo rotondo e con centrifuga ad alto numero di giri separiamo di nuovo l'alcool, lavando in tal modo il precipitato; in genere ripetiamo questa operazione (aggiunta di alcool, rimescolamento, centrifugazione, allontanamento dell'alcool sovrastante al precipitato) due, tre volte; a questo punto al precipitato raccolto sul fondo della provetta da centrifuga aggiungiamo etere solforico sempre nella proporzione di due a uno, mescoliamo in modo da sospendere di nuovo il precipitato nell'etere il più uniformemente e finemente possibile, di nuovo centrifughiamo, allontaniamo l'etere e ripetiamo il lavaggio (che vale anche e principalmente ad essiccare il precipitato) due volte. Alla fine dell'ultima centrifugazione, allontanato completamente l'etere limpido che sta sopra al precipitato stipato sul fondo della provetta, con una spatola di vetro trasportiamo questo (che si stacca facilmente dalla parete) in capsule di Petri larghe e poniamo queste senza coperchio in un termostato a 37°. Otteniamo dopo poche ore una sostanza secca, in pezzetti più o meno grossi e friabili, che riduciamo, in un piccolo mortaio, in polvere finissima; questa conserviamo in vasetti a tappo smerigliato o in provette da sierologia accuratamente tappate.

Questo metodo vale in genere per quelle verdure che sono relativamente povere di sostanze grasse e zuccherine, quali fagiolini verdi, cicoria, lattuga, prezzemolo, ecc., dai cui estratti acquosi quindi con l'aggiunta di alcool si possono precipitare le sostanze proteiche senza coinvolgere nella precipitazione altre sostanze grasse o zuccherine (precipitato gommoso) che impediscano poi la definitiva riduzione del precipitato a polvere secca. Del resto, a parte alcuni dettagli che indicheremo specificatamente per alcuni tipi di alimenti vegetali, consigliamo di procedere, come noi facciamo, di fronte all'estratto acquoso, ridotto nel modo detto a consistenza sciropposa, di un dato alimento, a un saggio preliminare. In tal modo, senza sciupare il resto del materiale in lavoro, ci si potrà accertare del metodo più adatto ad ottenere da quell'estratto la proteina secca nel maggior grado di purezza. Trattando qualche cmc. dell'estratto sciropposo con alcool in proporzione adatta e centrifugando in piccola provetta, dalla consistenza più o meno gommosa del precipitato ottenuto ci si potrà render conto già in questo modo della necessità o meno di sottoporre l'estratto sciropposo restante ad estrazione preventiva con uno o più dei liquidi solventi sopra elencati; e, provando sul piccolo campione o su altro all'uopo prelevato, ci si potrà render conto del solvente che torna più opportuno usare nella fattispecie e del modo come usarlo. Ad ogni buon fine diamo qui qualche dettaglio su accorgimenti da usarsi per ottenere estratti secchi, in polvere, da qualcuno degli alimenti per i quali il metodo più semplice sopra esposto non vale (e questo a guisa di paradigma da applicarsi volta per volta, con opportune modificazioni, ad altre sostanze simili, qui non elencate).

Verze: si versa l'estratto di consistenza sciropposa in un imbuto separatore di capacità adatta, si aggiunge tetracloruro di carbonio a parti uguali, si sbatte a lungo (in agitatore) in modo da emulsionare finemente i due liquidi. Si lascia sedimentare mantenendo l'imbuto separatore in posizione verticale. Dopo 24 ore si separa il liquido sottostante che si raccoglie in un cilindro graduato alto; dal liquido in parte emulsionato sovrastante, me-

diante centrifugazione, si separa dal tetracloruro residuo altro estratto, che si unisce al precedente nel cilindro. Si aggiunge a questo alcool a 96° in proporzione di tre a uno. Si ha un precipitato a grossi fiocchi che si uniscono sul fondo e sulle pareti a formare una patina gommosa. Decantato, dopo 24 ore, l'alcool limpido sovrastante, si aggiunge al precipitato nel cilindro acqua distillata, mediante bacchetta di vetro si scioglie in essa il precipitato, badando a commisurare l'acqua aggiunta alla necessità di portare in soluzione tutto il precipitato e non più; a questo punto si aggiunge di nuovo alcool a 96° nelle solite proporzioni; si riottiene un precipitato, questa volta polverulento, che si raccoglie e si stipa sul fondo in capo a 24 ore circa. Questo si lava nel solito modo con altro alcool e poi con etere e si essicca; si riduce in polvere finissima.

Carote, rape, peperoni, ecc.: all'estratto acquoso, ridotto nel modo solito a consistenza sciropposa, si aggiunge a parti uguali tetracloruro di carbonio; si sbatte a lungo (emulsione), si decanta. Si aggiunge alcool a 96° (tre + uno): formazione di un precipitato (gommoso). Si ridiscioglie il precipitato in acqua distillata; il soluto di nuovo si tratta con tetracloruro di carbonio (a parti uguali). Si lascia l'emulsione a sè fino a separazione dei due liquidi. Si aggiunge al liquido separato alcool a 96° (tre + uno), si lava il precipitato con alcool e con etere, si essicca e si riduce in polvere finissima.

Destreggiandosi fra queste manipolazioni, con questi e simili solventi, è possibile ottenere per ogni alimento vegetale un estratto secco, in polvere fine, puro, attivo. La polvere si applica sospendendola al momento dell'uso in soluzione N/10 direttamente sulla scarificazione, come abbiamo detto prima per i pollini.

Carni: allontanato quanto più è possibile il grasso, le parti magre vengono private dei tratti fibrosi, ridotte in poltiglia con una macchina tritacarne; tale poltiglia, mediante aggiunta successiva di acetone, etere-acetone, etere, agitando, centrifugando, decantando ogni volta nel modo che sopra abbiamo largamente esposto, viene disidradata, e il residuo infine viene polverizzato in un mortaio ed usato per le prove cutanee. Meglio però, e più semplicemente, si procede tritando finemente la carne, infondendola per 24 ore in acqua distillata e tirando infine a secco il liquido spremuto mediante evaporazione in corrente d'aria calda; un estratto così preparato riunisce in sè maggior copia di principii attivi, e ne risulta così potenziata la sua capacità reattiva.

Sostanze varie: comprendiamo fra queste cascame di seta, bozzoli essiccati, penne di cuscini di asmatici, crine vegetale, e in genere materiale lettereccio, polvere di casa, polvere di pollaio, polvere di grano ventilato, grano parassitato (Pediculoides ventricosus e altri parassiti), polveri antiasmatiche, farina di seme di lino, ecc. A questo proposito due cose sono da dirsi: in primo luogo è opportuno, quando l'anamnesi acutamente raccolta, secondo le norme più volte esposte dalla nostra Scuola, indirizzi verso una determinata sostanza, presente nell'habitat del malato e presunta antigene per quel malato stesso, è opportuno procurarsi la sostanza in questione dall'ammalato e con essa procedere alle prove sull'ammalato stesso; in secondo luogo che, ove sia possibile, è opportuno usare la sostanza che si vuol cimentare applicandola tal quale (se del caso ridotta in polvere o tritata finemente), sospendendola in soluzione di soda N/10 all'atto dell'applicazione.

Quando però l'applicazione della sostanza tal quale non sia possibile, si procede alla fabbricazione di estratti e di questi alcuni estemporaneamente, per così dire, da servire per quel dato ammalato e di durata quindi che non ci importa sia effimera, altri invece tali che, riconosciutane l'attività in soggetti ipersensibili, tale attività vogliamo che conservino a lungo, per essere utilmente messi a far parte delle nostre collezioni di antigeni.

Per i primi basta aggiungere al materiale, ridotto in piccoli frammenti per aumentare la superficie di contatto, la più piccola quantità possibile di alcool a 12° in una provetta comune; agitare più volte e lasciare macerare per tre o quattro giorni, avendo cura di proteggere mediante tappo il liquido dall'aria il più possibile; l'estratto ottenuto spremendo il materiale si attinge direttamente con una bacchetta di vetro e si applica sulla scarificazione.

Per gli altri, opportunamente aumentata la quantità del materiale e del liquido estrattivo (in proporzione di uno a due circa), in vasi chiusi a larga apertura si prolunga la macerazione per 7-10 giorni, al riparo il più possibile dall'aria. Il liquido decantato, filtrato su carta, se conservato in fiale chiuse alla lampada, si mantiene attivo per anni. Anche qui è per lo più utile concentrare il liquido nel modo solito.

Si preferisce d'altra parte non portare a secco per ragioni di economia, giacchè, procedendo all'essiccamento, quantità relativamente grandi di materiale posto in lavoro danno un reddito piccolissimo.

b) *Per intradermoreazioni*. (Con una siringa da tubercolina o da insulina, sterilizzata, munita di un ago fine, si inietta nello spessore del derma, procurando di mantenersi il più possibile negli strati superficiali, al di sotto immediatamente dell'epidermide, cc. 0,02-0,05 dell'estratto liquido che si vuole cimentare; la regione prescelta è in genere il lato flessorio degli avambracci o la regione deltoidea. La reazione sotto forma di ponfo orticarioide, con le caratteristiche già descritte, si fa in genere manifesta entro pochi minuti; per l'estratto di Aspergilli misti (col quale di regola noi pratichiamo intradermoreazioni) la reazione nella gran maggioranza dei casi è ritardata (dopo 12-24 ore), e si manifesta con edema più o meno circoscritto al punto di iniezione, infiltrazione del sottocutaneo, eritema più o meno diffuso a forma rotondeggiante o ovalare attorno al sito d'iniezione. Con l'estratto d'Aspergilli ancora, talvolta, in caso di particolarmente intensa responsività cutanea, si ha entro pochi minuti dall'iniezione la comparsa di un ponfo orticaride molto rilevato, a margini molto frastagliati e con pseudopodî lunghi e sinuosi a guisa di strie linfangioitiche, e una reazione tardiva del tipo di quella sopra descritta, particolarmente accentuata, con edema talora estendentesi a un intero segmento di arto e talvolta disturbi generali (fino allo scoppio di un tipico accesso in asmatici).

Le varianti ai metodi di preparazione degli estratti già esposti a proposito delle cutireazioni sono in relazione con la necessità di avere a disposizione estratti liquidi e sterili.

Per i *pollini* basta aggiungere in una comune provetta a una piccola quantità della polvere (1/2-1 gr.) 20-30 volte il suo peso di alcool a 12° o di soluzione fisiologica fenicata al 0,5 %; tappare accuratamente, rimescolare sovente; dopo 3-4 giorni decantare, filtrare per carta su filtro comune o, se occorre, su filtri multipli sotto debole aspirazione, da ultimo filtrare per

candela Chamberland pure sotto debole pressione negativa colla pompa ad acqua (30-40 cm.).

Per la filtrazione attraverso candele usiamo candele piccole e, sempre sotto debole pressione negativa, procediamo alla filtrazione o dall'esterno all'interno rispetto al lume della candela o viceversa, come meglio conviene, raccogliendo il liquido filtrato direttamente in una provetta, sterilizzata contemporaneamente alla candela, ai raccordi di gomma e alla bottiglia da vuoto.

Questo per preparazioni estemporanee, conoscendo la labilità — più o meno grande — di estratti così preparati, in cui la reazione del mezzo è più o meno lontana da quella neutralità che rappresenta l'optimum indispensabile per la buona conservazione duratura degli estratti pollinici. Volendosi ottenere estratti stabili, si ricorrerà a quel procedimnto che verrà esposto più avanti a proposito della preparazione di estratti a scopo disensibilizzante.

Con questi liquidi pratichiamo le intradermoreazioni (con molta cautela per la possibilità di accidenti gravi, come abbiamo detto), usando come controllo soluzione fisiologica fenicata nelle stesse proporzioni e con le stesse modalità.

Per i *derivati epidermici*, per le *sostanze varie* sopra elencate, partiamo dagli stessi estratti usati per le cutireazioni, li concentriamo al massimo nel modo detto, ed infine li sterilizziamo mediante filtrazione per candela.

Per gli *alimenti*, i *medicinali*, sospendiamo o sciogliamo in acqua distillata o in soluzione fisiologica fenicata una piccola quantità rispettivamente dell'estratto secco, in polvere ottenuta nel modo già descritto per gli alimenti, o della sostanza in toto, trattandosi di medicinali, nella proporzione di 1:10. Tappiamo accuratamente, agitiamo spesso, dopo tre-cinque giorni decantiamo, e il liquido ottenuto trattiamo nel modo già descritto (filtrazione per carta e per candela).

Per i *funghi microscopici* in genere e per gli *Aspergilli* in ispecie, i soli che noi cimentiamo d'abitudine per intradermoreazione, noi procediamo così: conserviamo in agar maltosato (non neutralizzato, a pH verso l'acidità) ceppi diversi di Aspergilli (fumigatus, albus, flavus, nidulans, amstelodamï, niger, oryzae); questi seminiamo in grandi capsule di Petri su avena (sterilizzata in autoclave a 120°) imbibita di acqua di fonte e lasciamo a sè a temperatura ambiente (18°-20°). A intervalli aggiungiamo acqua in modo che i terreni si mantengano convenientemente umidi. Dopo un mese circa la superficie dei terreni appare ricoperta da uno spesso feltro di colore diverso a seconda della specie di Aspergillus usata. A questo punto trasportiamo terreni e culture entro un ampio recipiente cilindrico largo ed alto; aggiungiamo nel recipiente stesso soluzione fisiologica di cloruro di sodio (0,85 %), fenicata al 0,5 %, tanta quanto basta a sommergere la parte solida; accuratamente rimescoliamo con spatola di vetro, agitiamo ripetutamente (possibilmente in agitatore) lasciando a contatto liquido e terreni per parecchie ore, anche 24; poi spremiamo con una pressa il liquido, lo filtriamo successivamente per tela e per carta; da ultimo per candela Chamberland sotto debole aspirazione. Il liquido così ottenuto, limpido, previo controllo di sterilità (in aerobiosi e in anaerobiosi), conserviamo in grosse fiale sterili chiuse alla lampada, da cui a volta a volta prepariamo fiale da 1/2 cc. pure sterili chiuse alla lampada,

da usarsi ognuna per ogni singola intradermoreazione. Gli estratti di Aspergilli così preparati e conservati mantengono la loro attività per anni. Più labile è invece l'attività degli altri estratti, che va ogni tanto controllata, con quale disagio abbiamo già detto per la difficoltà di procurarsi il reattivo biologico indispensabile.

Quanto ai *batteri* dobbiamo dire che da un certo tempo abbiamo tralasciato di ricercare sistematicamente, come per gli altri antigeni, l'eventuale ipersensibilità in asmatici mediante le prove cutanee, giacchè non ci è mai stato possibile, contrariamente a quanto molti Autori, specialmente americani, affermano, mettere in evidenza con certezza l'esistenza di forme asmatiche dovute a questo genere di ipersensibilità (mai reazioni cutanee positive nè con germi di provenienza la più diversa nè direttamente con l'escreato precedentemente filtrato), tanto che la nostra Scuola, pur non negando la possibilità di forme asmatiche legate strettamente a stati di bronchite cronica, pensa che queste forme possano difficilmente essere attribuite alle forme anafilattiche.

Aggiungiamo però, quale constatazione obbiettiva, astrazione fatta della sua importanza teorica, che più d'una volta ci è avvenuto di osservare, nella pratica della terapia antiasmatica mediante auto- e stock-vaccini, reazioni generali di notevole grado e perfino, in caso di sopra-dosaggio del vaccino inoculato, attacchi tipici di asma.

2) *Preparazione di antigeni a scopo terapeutico.*

Intendiamo qui riferirci alla terapia di dissensibilizzazione specifica per iniezioni sottocutanee, giacchè per la terapia dissensibilizzante mediante cutireazioni in serie si usano gli stessi antigeni indicati per le cutireazioni a scopo diagnostico.

Per inciso crediamo opportuno aggiungere che al sistema suddetto delle cutireazioni noi ricorriamo raramente, avendolo riscontrato meno efficace del sistema mediante iniezioni sottocutanee e avendo d'altro lato constatato per lunga esperienza che le iniezioni sottocutanee non presentano pericoli in mani esercitate e usate con le dovute precauzioni; vi ricorriamo necessariamente in quei casi rari, in cui particolari difficoltà tecniche ci vietano di applicare il metodo delle iniezioni sottocutanee. Le iniezioni sottocutanee, partendo da diluizioni massime e salendo a diluizioni minime, si praticano in serie con progressione valutata caso per caso, di regola nelle regioni deltoidee, alternativamente da un lato e dall'altro. Le modalità d'applicazione, i pericoli e il modo di ovviarvi sono esposti in una nota che noi di regola consegniamo all'ammalato insieme agli estratti allestiti, da servire per il medico curante, che praticherà e sorveglierà la cura. A titolo di esempio diamo copia in calce della nota che alleghiamo ai vaccini d'Aspergilli (1).

---

(1) *Norme per il trattamento curativo con vaccini antiasmatici.* — Il vaccino è fornito in 3 boccette (n. 1, 2, 3) che rappresentano differenti diluizioni (1:1000 - 1:100 - 1:10).

Il cappuccio di gomma che chiude la bottiglia non va mai rimosso. Sono necessarie due siringhe: una da 1 cc. (il tipo così detto da tubercolina) e una da 2 o 5 cc.

Per aspirare il liquido dalle bottiglie si disinfetta il cappuccio di gomma con alcool o altro e indi si perfora con l'ago, già montato sulla siringa, entrambi preventivamente sterilizzati secondo il solito. La siringa deve contenere una quantità d'aria circa corrispondente alla quantità di liquido che si intende estrarre. L'aria viene soffiata nella bottiglia capovolta ed è poi facilissimo estrarre la quantità di liquido desiderata. Il pic-

Pollini. Premesso che, di fronte a uno stato d'ipersensibilità a più pollini (il caso di gran lunga più frequente) e al relativo problema della scelta del polline o dei pollini da impiegarsi nella dissensibilizzazione, la nostra Scuola parteggia per gli estratti polivalenti (mescolanza di più pollini, raggruppando quelli più intensamente cutireattivi di una stessa famiglia ed almeno un esemplare per ogni famiglia diversa) per una serie di considerazioni altrove ampiamente e ripetutamente svolte, non nascondendosi per altro gli inconvenienti anche di questo metodo (difficoltà di dosaggio); fra le numerose tecniche dettagliatamente esposte da varî Autori (Duke, Walker) non riferiremo che quella da noi usata, dovuta al prof. Melli.

Uno o più grammi di polline, dopo ripetuta sgrassatura con etere, vengono intimamente mescolati con esattamente 10 cc. di soda caustica N/10 (precisa). Dopo 5-6 minuti (non più) si aggiungono cc. 13,8 di acido fosforico M/10. Si porta quindi a 100 cc. con soluzione 0,4 % di NaCl; si agita ripetutamente e si lascia a sè per 24 ore. Si filtra quindi per carta e il filtrato si sterilizza a bagno-maria. L'estratto così ottenuto deve essere assolutamente ed esattamente neutro (pH = 7,07, controllo elettrometrico, se possibile, o colorimetrico). Le soluzioni di soda e di acido fosforico debbono essere esattamente corrispondenti (titolazione, indicatore metil-orange, viraggio dal rosso al giallo per 10 cc. di acido fosforico contro 10 di soda; titolazione, indicatore

colo foro della membrana di gomma, viene chiuso con una goccia del comune collodio del commercio (3-6 %). Le iniezioni si praticano sotto cute, in qualunque parte del corpo con le solite modalità; meglio però nelle regioni deltoidee. Le inizioni, di regola, si praticano quotidianamente secondo lo schema annesso. In qualunque momento della cura, per altro, se il luogo d'iniezione dimostrasse una reazione molto vivace o si avesse peggioramento dello stato asmatico, malessere generale, febbre od altro, le iniezioni vanno subito sospese e riprese dopo alcuni giorni con una dose sensibilmente inferiore, e la progressione poi deve essere più lenta. Viceversa non avendosi alcuna reazione nè locale nè generale, il trattamento è bene sia continuato per un mese circa ancora, aumentando le dosi con identica progressione e la progressione può essere alquanto accelerata. È opportuno che il paziente si trattenga, dopo le iniezioni, una buona mezz'ora presso il medico curante. In caso di incidenti gravi applicare un laccio di gomma a valle del punto iniettato (alla radice dell'arto) e praticare una iniezione di adrenalina nella stessa sede della iniezione di vaccino ed una al di là del laccio.

Schema per il trattamento (boccetta n. 1).

1°	giorno	cc. 0,1
2°	»	» 0,2
3°-4°	»	» 0,3
5°-6°	»	» 0,4
7°-8°	»	» 0,5
9°-10°	»	» 0,6
11°-12°	»	» 0,7
13°-14°	»	» 0,8
15°-16°	»	» 0,9
17°-18°	»	» 1,0
19°-20°	»	» 1,1

e così via aumentando di 0,1 ogni due giorni.

Riprendere allora identico schema con la boccetta 2ª e, quando di questa si sia raggiunta la dose di 2 cc., passare alla boccetta 3ª e seguire con questa identica progressione sino a raggiungere 2 cc. o più oltre (fino a 3-4 cc. quotidiani), se il trattamento sia stato sopportato senza alcun disturbo.

La cura deve così durare da quattro a cinque mesi.

fenolftaleina, viraggio al rosso per 10 cc. di acido fosforico contro 20 di soda). Estratti così ottenuti, conservati sterilmente, si mantengono per un tempo assai lungo; da essi, come da soluzioni-madre, si possono preparare le varie diluizioni, come diremo più avanti.

Per gli *Aspergilli* si può procedere nel modo seguente: in tre boccette della capacità ognuna di 100 cc., di vetro comune, si versano rispettivamente 90 cc. di una soluzione di NaCl. al 0,85 % fenicata (0,5 %). Si sterilizzano in autoclave le boccette. Da una grossa fiala sterile contenente estratto di Aspergilli misti, preparato nel modo detto a proposito delle intradermoreazioni, si prelevano mediante una pipetta graduata sterile 10 cc. di liquido e si versano in una delle tre boccette contenenti soluzione fisiologica fenicata; si mescola, aspirando e lasciando defluire tre o quattro volte il liquido dalla pipetta la cui punta pesca a volta a volta al fondo o alla sommità della bottiglia, poi si prelevano della diluizione 10 cc., si portano nella seconda boccetta; si mescola di nuovo, si prelevano altri 10 cc. e si portano nella terza boccetta, mescolando. Il liquido di partenza risulta così diluito rispettivamente nelle proporzioni di 1:10 (90 + 10), 1:100, 1:1000.

Le tre boccette vengono a questo punto opportunamente chiuse (per esempio mediante tappi di gomma col sistema in uso comunemente per le boccette contenenti insulina). Delle tre boccette (diluizione 1:1000, 1:100, 1:10), contrassegnate rispettivamente coi numeri 1, 2, 3 si fanno spie per controllare la sterilità e si usano nell'ordine, prelevando direttamente attraverso il tappo di gomma il liquido da iniettare.

Il metodo descritto ha, fra l'altro, due vantaggi: da un lato ci risparmia l'infialatura del vaccino, dall'altro ci permette di prelevare a volta a volta quella esatta quantità di vaccino che riteniamo opportuno usare in base alla responsività del soggetto, senza sperpero di materiale.

Questo metodo, delle diluizioni progressive partendo dalle soluzioni-madre, vale per i pollini e per quelle sostanze varie (polvere di casa, materiale lettereccio, ecc.) di cui si vogliano fare estratti a scopo disensibilizzante. Per questi ultimi l'estratto di partenza si fa aggiungendo a una quantità variabile del materiale il quintuplo circa di soluzione fisiologica fenicata, lasciando macerare per 4-5 giorni (agitando più volte), spremendo il liquido, filtrandolo per carta, concentrandolo, filtrandolo infine per candela, nel modo più volte detto. In caso d'ipersensibilità a due o più antigeni, gli estratti di questi così ottenuti si possono mescolare prima delle diluizioni in proporzioni che stiano fra loro approssimativamente come la reattività del soggetto ipersensibile di fronte a ciascuno di essi. Da notare che il numero degli antigeni mescolati col criterio suddetto deve esser limitato.

A questo punto un quesito importante ci si presenta: la titolazione dei singoli estratti, intendendo con ciò la valutazione quantitativa della loro capacità reattiva. Il dosaggio del contenuto in azoto, se può servire a porre un termine di confronto fra estratti di uno stesso materiale o fra estratti di materiali omogenei, non ci può dare nessuna indicazione diretta sul loro potere sensibilizzante. Tanto meno può valere per estratti di materiali eterogenei, quali ad esempio polveri di casa, penne di cuscini, ecc., in cui il quantitativo d'azoto determinabile può essere in rapporto colla presenza variabile di costituenti azotati che nulla hanno a che vedere coi principii attivi dell'estratto stesso. Per i pollini è stata da qualche Autore proposta (ed adottata da qualche casa fabbricante di vaccini pollinici) come unità di misura l'estratto di

mgr. 0,001 di polline. Se non esiste una particolarissima ipersensibilità, si può partire, per i pollini, da 5-10 unità e salire progressivamente fino a 2500-3000 unità ed oltre.

Trattandosi di antigeni, di cui si ignora affatto la capacità reattiva, è opportuno saggiare preliminarmente, per tentativi con diluizioni varie dell'estratto, la responsività del soggetto mediante le solite prove cutanee, e scegliere come diluizione iniziale da iniettare quella doppia dell'ultima che dà ancora cutireazione. Questo metodo, se pure più indaginoso, è quello che meglio risponde al problema della titolazione intesa come valutazione della capacità reattiva degli estratti. In generale poi è bene attenersi, nell'intraprendere una cura dissensibilizzante con vaccini di questo tipo, a dosi inizialmente deboli e lentamente progredienti, avvicinando piuttosto le singole iniezioni (anche quotidiane).

Accenneremo quasi in appendice alla preparazione degli *auto-vaccini batterici*, i quali — a parte le riserve teoriche già fatte a proposito della funzione di antigene in senso anafilattico dei batteri in certe forme d'asma — possono dare abbastanza buoni risultati nel trattamento di forme asmatiche su base di bronchite cronica, purchè maneggiati con molta prudenza per i pericoli di reazioni generali gravi, come abbiamo già detto. Ci serviamo per la preparazione di questi auto-vaccini dello sputo emesso dall'ammalato, previo lavaggio della cavità orale mediante gargarismi con soluzione antisettica debole. Frustoli di escreato si lavano in soluzione fisiologica sterile per allontanarne i germi superficiali; si frammentano finemente e si sospendono in soluzione fisiologica sterile; si semina il liquido in un grosso tubo di agar fuso (a 43°); si rimescola rapidamente, con una pipetta sterile si prelevano pochi cc. e si passano in un secondo tubo di agar fuso; dal secondo in un terzo e così via (4-5 tubi). Col contenuto di ogni tubo si getta una piastra; le piastre così allestite si lasciano solidificare, poi si capovolgono e si mettono in termostato. Il giorno successivo si sceglie quella piastra in cui si vedono colonie separate, si fa l'identificazione di varie colonie e si scelgono di regola le colonie di streptococchi, agenti più comuni (e di altri germi se anche essi mostrano uno sviluppo rigoglioso). Da alcune di queste colonie si allestiscono colture: per stafilococchi e altri germi, esclusi gli streptococchi, si semina a striscio su agar, e la patina sviluppatasi poi si riprende con soluzione fisiologica sterile; per gli streptococchi si semina in brodo glucosato e, sviluppatisi i germi, si centrifuga rapidamente, si allontana tutto il liquido sovrastante e si riprende il sedimento con poca soluzione fisiologica fenicata (0,5 %). Le colture così riprese si uccidono in bagno-maria a 60° (lasciandovele per un tempo vario finchè spie appositamente allestite risultano sterili). Da questa sospensione-madre si fanno diluizioni a 1:100, 1:200, e dei germi contenuti in ciascuna diluizione si fa una conta con apparecchio di Thoma-Zeiss (numero dei germi per cc.). A seconda del contenuto in germi di questa diluizione di partenza si procede ad ulteriori diluizioni con soluzione fisiologica fenicata (in genere si parte da diluizioni contenenti 50 milioni di germi per cc.). Le varie diluizioni si fanno di nuovo tyndallizzare e poi si infialano (allestendo spie per controllarne la sterilità). Si comincia dalle diluizioni maggiori (per iniezioni sottocutanee).

Di regola non usiamo per preparare vaccini a scopo dissensibilizzante nè le feci del soggetto da sottoporre a cura nè altri materiali di escrezione o secrezione.

3) *Trasporto passivo locale alla Prausnitz e Küstner.*.

Crediamo opportuno aggiungere qualche nota a proposito di questa prova, non tanto perchè particolari accorgimenti siano richiesti per essa nella preparazione degli antigeni, quanto perchè questa prova, di altissimo valore teorico, ha anche una notevolissima portata pratica come mezzo di controllo e in taluni casi anche come mezzo di indagine diretta.

Infatti essa sola ci può dare la sicurezza assoluta della realtà di uno stato d'ipersensibilità in caso di reazioni cutanee dubbie; di più essa vale a controllare l'attività degli estratti adibiti nella pratica comune delle cuti- ed intradermoreazioni (prova biologica usando sieri-test all'uopo conservati); infine essa prova può sostituirsi alle altre prove in casi eccezionali di mancata responsività della cute del soggetto ipersensibile di fronte ad un antigene fondatamente sospettato (Melli).

Non già — anche qui come in genere in biologia — che il dato negativo abbia altrettanto valore probativo per affermare l'inesistenza di uno stato d'ipersensibilità di fronte a un dato antigene: a parte i casi di asmatici da grano parassitato (*Pediculoides ventricosus*), in cui non riuscì alla Grove il trasporto passivo locale, casi non sicuramente dimostrativi per il lungo tempo intercorso fra le manifestazioni in atto e l'attuazione della prova stessa, qualche raro caso esiste in cui è documentabile, attraverso l'anamnesi, l'esame obbiettivo e mezzi sussidiarî diversi e convergenti, lo stato d'ipersensibilità verso un antigene, e il trasporto passivo non è realizzabile; questi casi possono avere spiegazione nella dottrina che ammette (specialmente per l'asma bronchiale) una ipersensibilità dapprima istiogena, distrettuale, quindi, e non sempre, umorale (anticorpi circolanti). Infine tutta una serie di casi esisterebbe in cui, con poche eccezioni (l'ursolo per esempio sarebbe una di queste, secondo Curschmann), il trasporto passivo locale non è realizzabile, e sono i casi d'idiosincrasia vera di fronte a droghe o comunque a sostanze non proteiche, come nella nostra Scuola da tempo è dimostrato.

La tecnica, quale noi correntemente usiamo, è la seguente: si prelevano sterilmente, mediante puntura della vena del cubito, 5 o più cc. di sangue, in qualunque momento della giornata, al soggetto di cui si vuole trasportare passivamente lo stato d'ipersensibilità presunta o documentata attraverso altre prove. Fatto sierare il sangue a temperatura ambiente, si preleva il siero, si fenica o meno al 0,5 % (9 di siero + 1 di glicerina fenicata al 5 %), e, controllata la negatività della Wassermann dell'individuo da cui il sangue è stato prelevato, s'inietta una piccola parte del siero stesso (0,1 cc. - 0,05 cc.) intradermicamente, mediante siringa da tubercolina sterile, nel lato flessorio d'un avambraccio (luogo d'elezione) in un individuo comprovatamente non cutireattivo di fronte all'antigene che si vuole sperimentare. L'iniezione deve essere esattamente intradermica per non incorrere nella possibilità che il siero si diffonda nelle maglie del sottocutaneo e venga quindi in gran parte assorbito, frustrando la reazione successiva. Si inietta contemporaneamente, sempre intradermicamente, dal lato opposto 0,1 cc. di siero di un individuo sicuramente non ipersensibile (controllo). A distanza di 24 ore circa, nel punto della prima iniezione e nel controllo, si inietta, sempre intradermicamente, una piccola quantità (0,05-0,1 cc.) di un estratto liquido e sterile dell'antigene da cimentarsi. Se la reazione è positiva, in corrispondenza del primo punto iniettato (siero d'ipersensibile) si ha, a partire dal quarto-quinto minuto dal-

l'iniezione, la formazione di un ponfo orticarioide, ameboide, con pseudodi talora molto lunghi, di diametro vario da 1 cm. a 3-4 cm. ed oltre, spesso pruriginoso, contornato da un alone eritematoso più o meno esteso: nel controllo, all'infuori di un piccolo ponfo, circoscritto al punto dell'iniezione, non deve apparire nessun'altra reazione.

La reazione dura in genere 1/2-1 ora.

Trattandosi, nell'esecuzione di questa prova, in ultima analisi di una intradermoreazione, è ovvio, come prima dicevamo, che gli antigeni da usarsi si preparino con quelle modalità tecniche già descritte a proposito della preparazione d'antigeni per intradermoreazioni. Da sottolineare che noi usiamo in genere antigeni fenicati al 0,5 % e da richiamare l'attenzione sulla relativa labilità di questi antigeni.

All'esposizione della tecnica comunemente adottata crediamo opportuno far seguire alcuni dettagli suggeriti dalla nostra esperienza personale in proposito:

1) Fra il prelevamento del sangue e l'iniezione del siero che si è separato, alcuni Autori (Pasteur Vallery Radot (1)) prescrivono che non si lasci intercorrere più di 48 ore. Noi abbiamo sperimentato più volte con sieri conservati sterilmente in fiale chiuse alla lampada, fenicati (al 0,5 %) o meno, a distanza di giorni e mesi dal prelevamento ,e siamo riusciti ad avere reazioni nettamente positive. Dobbiamo aggiungere che solo raramente abbiamo potuto notare una attenuazione col tempo dell'attività di qualche siero fino all'estinzione. Questo fatto, se da un lato ci invita ad ulteriori indagini interessanti da un puno di visa teorico, relativo al problema del substrato a cui la funzione di anticorpo è nel siero d'ipersensibili, quando presente, legata, dall'altro ci consiglia a stabilire come regola nella pratica corrente che il limite di tempo di 24-48 ore fra prelievo di sangue e iniezione del siero rappresenta l'optimum cui è opportuno attenersi. Il sottoporre il siero a fenicatura, a scopo di garanzia di sterilità, nella proporzione del 0,5 %, in ricerche comparative istituite al riguardo, non ci ha mostrato inconvenienti, quali attenuazione od estinzione dell'attività di sieri così trattati di fronte agli stessi usati tali e quali.

2) Fra l'iniezione per così dire preparante di siero e la scatenente d'antigene si suole interporre un periodo di tempo di 24 ore (regola secondo Prausnitz e Küstner). Ricerche successive di molti Autori (Goca, Grove, Bastai) e di Melli della nostra Scuola hanno dimostrato che un tal tempo non è affatto necessario, che, anche se le iniezioni si succedono immediatamente, si ha egualmente insorgenza di un ponfo caratteristico (interessante a questo proposito, dal punto di vista teorico, la dimostrazione, attraverso il contatto più o meno prolungato in vitro del siero con l'antigene corrispondente, della comparsa di un quid universalmente cutireattivo, realizzandosi in tal modo quello che Melli chiama anafilassi locale in vitro).

E opportuno però in generale lasciar passare un certo tempo dall'iniezione del siero preparante, specialmente se fenicata, per permettere che scompaia quella debole reazione aspecifica che all'introduzione intradermica di un quid estraneo succede nel punto d'iniezione, e perchè il tempo di 24 ore rappresenta l'optimum. A mano a mano che ci si allontana dal momento dell'iniezione preparante, la successiva iniezione di antigene provoca reazioni

(1) Presse Médicale, n. 28, 1932.

sempre meno intense, sì che è opportuno fra l'una e l'altra non lasciare intercorrere più di due o tre giorni (massimo secondo Vallery-Radot 15 giorni). La prima iniezione di antigene può esaurire la responsività del tratto di cute preparato con iniezione di siero ipersensibile al punto che una seconda iniezione dello stesso antigene dà una debole risposta e una terza può avere risultato negativo.

3) La cute del soggetto in cui si fa il trasporto passivo locale deve essere spessa, soffice, elastica, ben irrorata. È utile a questo proposito trasportare il siero del soggetto presunto ipersensibile in più di un individuo, giacchè non tutti per le ragioni suddette si prestano. Concordiamo con il Vallery-Radot nel dare importanza a questa scelta e nell'escludere perciò a priori dai soggetti utilizzabili vecchi, individui cachettici o comunque disidradati.

4) Con riferimento a indagini di importanza molto più teorica che pratica, diremo che più volte si è tentato da noi di verificare se, sensibilizzando passivamente una zona cutanea con siero di un individuo ipersensibile a un dato alimento e somministrando poi all'individuo così localmente sensibilizzato l'alimento per bocca, si avesse nella zona sensibilizzata risposta qual si ha di solito per introduzione in situ dell'antigene stesso (esperienze di Walzer per gli alimenti; e più tardi, per antigeni diversi, di Biberstein, di Perutz e Rosner, citati dal Vallery-Radot). Ed avemmo sempre risultati negativi. Anche recentemente, avendo a disposizione un caso di ipersensibilità a un alimento (broccoletti di rape) e avendo documentato l'esistenza di tipico trasporto passivo locale per questo antigene (estratto secco in polvere), istituimmo la prova seguente: iniettammo intradermicamente in più punti sugli avambracci in un individuo non sensibile cc. 0,1 di siero dell'individuo ipersensibile, non fenicato; mediante iniezione dell'antigene in una delle zone cutanee preparate controllammo la capacità di risposta della zona stessa all'introduzione locale dell'antigene. Somministrammo poi per bocca all'individuo dapprima un'adeguata quantità dell'alimento stesso (gr. 400), cotto semplicemente con poco burro, poi somministrammo per bocca un bolo contenente gr. 4 dell'estratto secco polverato, corrispondente approssimativamente a 1 Kg. di alimento fresco. Anche con applicazioni a più riprese di tetracloruro di carbonio su una delle zone cutanee sensibilizzate (con l'intento di esercitare un'azione richiamante sull'antigene eventualmente circolante, secondo la tecnica di Spagnol), non ottenemmo reazione alcuna

Di proposito tralasciamo ogni tentativo d'interpretazione della mancata realizzazione, nel caso nostro, del fenomeno di Spagnol; giacchè per la negatività del reperto, non possiamo affermare se si sia verificato una permeabilizzazione della mucosa intestinale alla sostanza somministrata e quindi il passaggio dell'antigene in circolo. Possiamo però dire che, se all'esperimento di Walzer è da prestarsi fede sulla base delle constatazioni degli Autori che l'hanno realizzato, è d'altra parte, in base alla nostra esperienza, lecito affermare che per lo meno simile evento assai raramente si verifica. Ad ogni modo appare evidente che, se conserva interesse dal lato teorico una simile ricerca, opportunamente ripetuta in condizioni sperimentali adatte, nessun interesse pratico, nella prova del trasporto passivo locale, tal via d'introduzione dell'antigene può, almeno per ora, avere.

* * *

Ringrazio il prof. Melli, che mi è di guida nell'applicazione corrente di questi varii metodi e mi ha consigliato nell'estensione delle presenti note.

RIASSUNTO.

Sono esposte note di tecnica a proposito dei metodi in uso corrente nella Clinica Medica di Roma (prof. Frugoni) per la preparazione di antigeni per cuti- ed intradermoreazioni, a scopo diagnostico e a scopo terapeutico, con aggiunta di qualche dettaglio atto a meglio attuare ed interpretare nella pratica le prove cutanee suddette, integrate opportunamente dalla prova del trasporto passivo alla Prausnitz e Küstner.

Questo lavoro, come abbiamo specificato nelle premesse, esce senza note bibliografiche. Però, in considerazione che l'argomento trattato riguarda tecniche in grandissima parte elaborate nella nostra Scuola, ci pare non privo d'interesse far seguire l'elenco completo dei lavori usciti dalla Scuola del prof. Frugoni riguardanti l'asma bronchiale e argomenti affini.

BIBLIOGRAFIA.

1) Frugoni e Gargano. *Di una particolare complicanza del trattamento antirabbico.* Riv. crit. Clin. Med., n. 9, 1911.

2) Frugoni C. *Asma bronchiale.* Relaz. 26° Congr. Medicina Int. Roma, nov. 1920. Tip. G. Devoti Salò.

3) Frugoni C. *Studi sull'asma bronchiale con particolare riguardo all'asma anafilattico.* Policl., Sez. Med., vol. XXIX, fasc 4, 1922.

4) Frugoni C. *L'asma bronchiale anafilattico.* Lezione tenuta ai RR. Ist. Clin. perfez. in Milano il 16-V-1922, pubbl. nel vol. « Anafilassi », I. S. M., 1923.

5) Frugoni e Ancona. *Ulteriori studi sull'asma bronchiale.* Policl., Sez. Med., vol. XXXII, fasc. 4, 1925.

6) Frugoni C. *Dell'asma anafilattico.* Conferenza tenuta in Eppendorf (Amburgo) il 24-II-1925, pubbl. in Rif. Med., n 18, 1925 e in Beiträge z. Klin der Tuberkulose, vol. LXI, pag. 203, 1925.

7) Frugoni C. *Problemi d'ipersensibilità in Clinica.* Prolusione tenuta il 9-V-1927 in Padova, pubbl. in Rif. Med., n. 16, 1927.

8) Frugoni e Ancona. *L'asma bronchiale.* U.T.E.T., 1927.

9) Frugoni e Melli. *De l'asthme bronchique.* Relaz. al I Congr. intern. dell'asma, Le Mont-Dore, giugno 1932. Masson e C., editori, Parigi.

10) Frugoni C. *Problemi d'ipersensibilità in patologia umana.* Relaz. Congr. Scienze, Roma, ottobre 1932. L. Pozzi, ed., Roma.

11) Frugoni e Melli. *Malattie allergiche,* nel Trattato di Medicina int., diretto da A. Ceconi. Ed. Min. Med., Torino, 1932.

12) Ancona G. *Asma bronchiale anafilattico.* Nota I (preventiva): *Ipersensibilità da seppia con manifestazioni asmatiche, cutanee e gastro-enteriche.* Rendiconti Acc. med.-fis. fiorentina, 22 giugno 1922; Lo Sperimentale, a. LXXVI, fasc. 4, 1922; in exstenso in Gazz. Osped. e Clin., a. XLIII, n. 85, 1922.

13) Ancona G. Nota II (preventiva): *asma epidemico da Pediculoides ventricosus.* Rend. Acc. med.-fis. fiorentina, 22 giugno 1922; Lo Sperimentale, a. LXXVI, fasc. 4, 1922; in extenso in Policl., Sez. Med., vol. XXX, fasc. 2, 1923.

14) Antoniazzi E. *Un caso mortale di asma bronchiale con autopsia.* Policl., Sez. Med., n. 3, 1933.

15) Bufalini E. *Contributo clinico allo studio dei rapporti asma bronchiale - tubercolosi polmonare.* Policl., Sez. Prat., a. XXIX, fasc. 22, 1922.

16) Chini V. *Della probabile origine allergica di alcuni fenomeni in corso di trattamento antirabbico.* Parte prima: *Del potere antigene dei vaccini antirabbici.* Min. Med.,

a. VIII, n. 49, 1928. Parte seconda: *Reazioni locali e shock da vaccino.* Min. Med., a. VIII, n. 50, 1928.

17) Chini V. *Contributo allo studio della forma del respiro.* Nota III: *Influenza del vago e azione della muscolatura liscia bronco-polmonare sulla forma del respiro.* Rif. Med., n. 8, 1929. Nota IV: *La reazione della muscolatura bronchiale nello shock anafilattico sperimentale.* Rif. Med. n 19, 1929. Nota V: *L'azione di alcuni medicamenti sulla forma del respiro nelle dispnee.* Rinascenza Med., a. V, n. 22, 1928.

18) Dalla Palma M. *Valore diagnostico dell'eosinofilia nelle forme asmatiche.* Min. Med., a. XXI, vol. I, n. 19, 1930.

19) Dalla Palma M. *Ictus laringeo in corso di laringo tracheite spasmodica.* Giorn. Med. Alto Adige, fasc. 2, 1931.

20) Dalla Palma M. *La eosinofilia dell'escreato nelle forme non asmatiche.* Min. Med., a. XXII, vol. I, n. 8, 1931.

21) Dalla Palma M. *La terapia splenica nelle malattie allergiche.* Min. Med., a. XXII, vol. I, n. 10, 1931.

22) Luisada A. *Contributo allo studio della forma del respiro.* Nota VI: *La muscolatura liscia dell'app. respiratorio negli accessi di asma bronchiale anafilattico.* Min. Med., a. IX, n. 20, 1929.

23) Lusena M. *Sul favismo.* (Nota preventiva). Rend. Acc. med.-fis. Fiorentina, 22 giugno 1922; Lo Sperimentale, a. LXXVI, fasc. 4, 1922. *A proposito di favismo.* Policl., Sez. Pratica, a. XXXVII, n. 14, 1930.

24) Melli G. *La reazione di Abderhalden nei cutireattivi* (comunicazione preventiva). Atti Soc. med.-chir. di Padova, 8 marzo 1927; in extenso in Rif. Med., a. XLIII, n. 26, 1927.

25) Melli G. *Sulla natura delle sostanze sensibilizzanti dei pollini.* Rif. Med., a. XLIII, n. 22, 1927.

26) Melli G. *Osservazioni e ricerche sull'ipersensibilità con particolare riguardo all'asma bronchiale.* Parte I: *Considerazioni intorno alle cutireazioni.* Rif. Med., a. XLIV, n. 7, 1928. Parte II: *Valore della via d'introduzione dell'anafilattogeno.* Rif. Med., a. XLIV, n. 20, 1928.

27) Melli G. *Il trasporto passivo dello stato anafilattico degli asmatici.* Conf. tenuta al corso sulle malattie allergiche all'Università di Leyden il 29 maggio 1928, pubbl. in Min. Med., a. VIII, n. 36, 1928.

28) Melli G. *Osservazioni cliniche sull'asma bronchiale.* Conf. tenuta a Leyden il 31 maggio 1928, pubbl. in Min. Med., a. VIII, n. 37, 1928, e in Seuchenbekämpfung, Aetiologie, Prophylaxe u. exp. Ther. d. Infektionskrankheiten d. Menschen u. der Tiere, J. VII, n. 3, 1930.

29) Melli G. *Ricerche su di una reazione di allergia.* Min. Med., a. IX, vol. II, n. 44, 1929.

30) Melli G. *La pelle negli stati allergici.* Atti del 25° Congr. Soc. It. Dermatologia, maggio 1929.

31) Melli G. *La sierologia degli asmatici.* Min. Med., a. XXI, vol. I, n. 1, 1930.

32) Melli G. *Il problema clinico e biologico dell'asma bronchiale.* Min. Med., a. XXI, vol. II, n. 35, 1930.

33) Melli G. *Della possibilità di suscitare sindromi di anafilassi attiva locale.* Pol., Sez. Med., a. XXXVIII, n. 11, 1931.

34) Melli G. *L'allergia dell'app. digerente.* Arch. It. mal. app. dig., vol. I, fasc. 1, 1931.

35) Scimone V. *L'idiosincrasia ai medicamenti.* Riv. Clin. Med., a. XXVIII, n. 13, 1927.

36) Scimone V. *Le pollinosi.* Clin. Med. It., N. S., a. LXII, n. 3, 1931.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. LUIGI ZOJA.

STUDI SUL SANGUE E SUL CIRCOLO diretti dall'aiuto Prof. E. GREPPI.

La massa di sangue e la crasi sanguigna nell'ipertensione arteriosa, con particolare riguardo agli stati pletorici.

Dott. R. SCOTTI DOUGLAS. L. BORDOLI, allievo interno.

INTRODUZIONE.

Il fine ed il proposito del nostro lavoro sono lo studio della massa di sangue negli ammalati affetti da ipertensione arteriosa allo scopo di osservarne le variazioni ed i singoli comportamenti in rapporto ai differenti tipi di individui, di evoluzione della forma morbosa e dalle cause complicanti sovrapposte.

Non ultimo è anche il desiderio di delucidare bene la fisionomia ematologica, intesa nel senso più ampio della parola, di questi ammalati, e spiegarne il significato non solo come fatto statico, ma anche come fenomeno evolutivo e dinamico inteso nel senso emodistruttivo ed emorigenerativo, cioè di emolisi (ricambio emoglobinico) ed emopoiesi (attività midollare). Ma conviene premettere alla relazione delle nostre ricerche alcune osservazioni fondamentali di ordine generale che potrebbero già a priori infirmare i risultati da noi ottenuti col metodo del Rosso Congo, che, come procedimento basato sull'iniezione di una soluzione di sostanza colorante a dispersione colloidale, ha avuto per sè una lunga e minuziosa serie di esperienze favorevoli, i cui risultati hanno superato già da tempo le più comuni obbiezioni riguardo alle possibilità del metodo stesso. Le osservazioni sono di ordine generale e di ordine particolare: le prime si rivolgono esclusivamente ai concetti informativi della ricerca scientifica, le ultime invece investono alcuni degli aspetti più interessanti e speciali delle indagini sulla massa sanguigna.

La determinazione della massa di sangue, come del resto ogni tecnica di laboratorio, è avvinta in modo indissolubile ai suoi concetti teorici ed ai suoi criteri di interpretazione, legati poi gli uni e gli altri a quanto con la ricerca è possibile raggiungere e dimostrare.

Tali concetti e tali criteri inoltre non sono fissi ed immutabili ma hanno valore solo per un dato periodo di tempo e per una data somma di idee, corri-

spondenti a quanto per quel periodo di tempo si è con l'esperienza raggiunto e dimostrato. Però perfezionamenti tecnici oppure tracce nuove da seguire nel corso dell'indagine rendono spesso possibile ottenere valori e dati differenti e discordanti da quelli già stabiliti, onde questi vengono scossi proprio in quelle che sembravano le loro basi più solide e sicure.

Allora il ricercatore sarà obbligato a mutare per caso la linea di interpretazione: così pure anche quella parte del vocabolario scientifico creata per le risultanze del momento, dovrà adattarsi tosto alle svariate esigenze, che vengono a stabilirsi con le nuove ricerche.

Naturalmente esiste tra i due diversi tempi un periodo di transizione, nel quale i concetti di recente acquisiti si fanno strada e riescono a superare e a disintegrare, molte volte purtroppo assai lentamente per l'inutile resistere di molti alle idee nuove, il blocco della naturale diffidenza dello studioso contro quanto, anche giustificatamente, venga a sconvolgere l'ordine di idee, con il quale egli era abituato ad interpretare ed a spiegare i fenomeni osservati.

Attraverso ad una serie di indagini lunga, paziente, se non sempre feconda di risultati, è passata la determinazione della massa di sangue, ed è ormai tempo di raccogliere le fila e di stabilire in base alle nostre osservazioni se qualche dato nuovo, qualche concetto più aderente alle mutate esigenze del pensiero scientifico può balzare dall'esame dei valori, sì da renderli non cifre a puro significato statico, ma dati capaci di una reale essenza vitale e di un notevole interesse biologico.

Ma anche l'elaborazione più accurata e fine penerebbe realmente a raggiungere tale scopo se i dati della massa di sangue non venissero integrati con altri due gruppi importanti di ricerche che riguardano la crasi sanguigna, e cioè quelle ricerche che servono a stabilire e le caratteristiche fisiche dei globuli, e l'intimo lavorio dell'organismo nella continua produzione e distruzione di essi, cioè il ricambio emoglobinico: ecco perchè noi, in accordo con queste idee, abbiamo in questo senso completato ed ampliato il nostro studio.

In accordo con quanto abbiamo detto prima si rende necessaria ora una digressione per definire meglio le questioni che riguardano la distribuzione del sangue nell'organismo e la composizione percentuale di esso nei vari distretti vascolari, digressione utile perchè, discutendo dei due problemi, ne prospetta a priori l'importanza per l'argomento che stiamo trattando.

Ambedue le questioni sorpassano il puro e semplice significato dottrinale per comprendere in pieno il valore del metodo di determinazione della massa ed i suoi risultati, nell'individuo a digiuno ed a riposo. In altre parole il sangue esistente nell'organismo ha la medesima composizione percentuale del sangue venoso periferico, in ogni punto del corpo umano? Tutto il sangue partecipa alla circolazione? Ambedue i concetti, distribuzione del sangue e sua composizione percentuale — o rapporto plasma-globuli (*) nell'unità di volume — sono istruttivi ed importanti e nonostante la loro apparente disparità,

(*) La denominazione « rapporto plasma-globuli anche se linguisticamente e matematicamente errata, perchè non è affatto un rapporto, esprime la percentuale rispettiva di plasma e di globuli nell'unità di volume.

hanno connessioni e relazioni di notevole valore, nel quale il Greppi già fin dal 1925 (*Arch. di patol. e clin. medica*) scriveva a proposito di eccezionali valori assoluti di plasma trovati in casi di leucemia e splenomegalia, argomento sul quale lo scorso anno l'autore è nuovamente tornato in base alle risultanze di nuove interessanti osservazioni, giungendo a ritoccare le primitive conclusioni (18).

L'ipotesi che il sangue sia uniformemente distribuito e circolante si ricollega in modo stretto ed avvincente a quella dell'esistenza di cosidetti « organi di deposito » (Blutspeicherungsorgane). L'importanza di quanto andiamo dicendo si comprende quando pensiamo che il Rosso Congo si diffonde, trasportato dal torrente circolatorio, al sangue che partecipa attivamente alla circolazione: se alcuni distretti vasali sono da questa esclusi, il sangue in essi contenuto non potrà essere determinato perchè la sostanza colorante iniettata non giunge in tali sezioni, però il Greppi fa giustamente osservare come il sangue stagnante nelle arteriole dovrebbe essere facilmente raggiunto dal colore. Ecco dunque una ragione che infirmerebbe, teoricamente, i risultati della determinazione, se però non potesse venir ribattuto che forse per i nostri quesiti pratici non importa tanto il dato assoluto quanto quello relativo.

L'organo più importante di deposito è certamente la milza ed è merito grande del fisiologo inglese Barcroft l'averlo dimostrato in occasione di una spedizione scientifica nel Perù (1921). Non mancarono poi da più parti autorevoli conferme alla scoperta del Barcroft e da noi il Greppi (*Minerva Medica*, 1930) in uno studio sui rapporti fra tumore di milza e massa sanguigna nella reazione alla adrenalina, poneva in evidenza la massa di sangue talvolta enorme, a composizione percentuale differente da quella circolante, che si riversa in circolo quando la milza ipermegalica, si contraeva sotto l'influenza dell'adrenalina (iniettata sotto cute mgr. 1). Questo sangue splenico non era stato dunque determinato nella prova in bianco, perchè il colore non vi si era diffuso. Wollheim (48) ha dimostrato che il sangue contenuto nel plesso sottopapillare, in condizioni di dilatazione può considerarsi come escluso dal circolo e nella stasi il plesso stesso compie una parte importante come deposito di sangue stagnante, che in una determinazione di massa non viene compresa del tutto o solo in modo difettoso: così nello shock grandi quantità di sangue sono escluse dalla circolazione e dalla misurazione. La Gollwitzer-Meyer ha accertato che lievi diminuzioni della pressione venosa, rallentando la circolazione in alcuni territori, causano una sottrazione di sangue dal circolo.

Grab, Jannsen e Rein hanno potuto misurare tutto il sangue immesso nel fegato (vena porta ed arteria epatica) e tutto quello che ne usciva (vene sovraepatiche) ed hanno visto che durante lo stimolo dall'iniezione di adrenalina usciva maggiore quantità di quanto non ne entrava. Cessata l'azione del farmaco l'organo si inturgidiva di nuovo. Così Magnus e Pick, Mautner hanno dimostrato l'importanza del fegato come serbatoio di sangue nello shock (su questo argomento vedi buona rivista in Seyderhelm e Lampe 144).

Veniamo ora al secondo argomento che riguarda l'identità della composizione del sangue tra circolo venoso ed arterioso, tra circolo superficiale e profondo. Gli Autori si sono divisi riguardo a questo argomento: gli uni affermando che esiste disparità di composizione, gli altri invece essendo convinti del fatto diametralmente opposto. Questo può dipendere in parte dalla diver-

sità dei metodi e del modo di procedere dei ricercatori. Noi ci riferiamo al sangue venoso periferico per rapporto plasma-globuli.

Mentre ricerche di Arnold e Whipple nel cane hanno dimostrato che il rapporto percentuale di plasma è pressapoco uguale nei grossi tronchi arteriosi e venosi, nelle arteriole e nei precapillari si trovano zone periferiche verso la parete nelle quali la proporzione di plasma è maggiore ed allora dovremmo concludere, sulle basi di questi risultati, che i valori forniti dall'ematocrito, per il sangue estratto dalla vena del braccio non corrispondono a quelle proprie dell'intera massa. Nelle varie condizioni fisiologiche — digestione, esercizio muscolare, sonno — hanno luogo adattamenti considerevoli nella distribuzione del sangue stesso nei diversi organi, sopratutto per il giuoco compensatorio tra il grande distretto vascolare dell'addome, che è sotto il dominio del plesso celiaco, ed il circolo periferico. Anche tra vene superficiali e profonde, Greppi (12 bis) ha trovato nei cani a digiuno ed a riposo, valori sensibilmente uguali all'ematocrito onde si potrà arguirne che il rapporto plasma-globuli è grossolanamente uguale per tutto il corpo. In un recentissimo lavoro eseguito nella nostra Scuola Buccianti e Levi (8) hanno ripreso questo problema, riferendosi alle ricerche di Hess che dimostrò costantemente nel sangue arterioso un maggior numero di globuli. Così pure Meldolesi, specialmente negli individui affetti da ipertensione arteriosa ed in un certo senso anche Greppi e Parino (19), in un lavoro che sarà ricordato più innanzi, i quali trovarono l'iperglobulia venosa nella reazione alla adrenalina minore di quanto non comportasse il conteggio del sangue al polpastrello del dito: sangue che come è ormai noto è di natura quasi esclusivamente arteriosa. Di tali differenze bisogna tenere conto specialmente nei lavori sperimentali, quando si deve porre mente alla composizione relativa del sangue.

Per approfondire in modo preciso l'interessante questione i due AA. hanno studiato il rapporto plasma-globuli nel sangue arterioso e venoso prelevati contemporaneamente; in alcuni casi hanno anche determinato la massa di sangue, estraendone un campione dall'arteria e dalla vena, tra il 4° ed il 5° minuto dall'iniezione del colore, secondo il metodo ormai in uso nella nostra scuola [Greppi e Ratti (20); Parino (34)]. Nella media di 20 individui normali i valori di Buccianti e Levi sono i seguenti:

	Sangue venoso	Sangue arterioso
Globuli (normale 46 %)	43,4 %	43,8 %
Plasma » 54 %)	56 6 %	56.2 %

Naturalmente le deviazioni della massa sono discretamente numerose specialmente per la colonna dei globuli che può risultare minore per note di anemia. *L'iperglobulia arteriosa*, osservata in più della metà dei soggetti, *raggiunge in media il* 0,9 %.

I valori trovati negli ipertesi sono invece:

	Sangue venoso	Sangue arterioso
Globuli (normale 46 %)	44,4 %	48,7 %
Plasma (» 54 %)	55,6 %	51,3 %

Anche qui gli AA. notano che la differenza in meno dei globuli % può essere ascritta all'età, alla malattia per cui i malati erano degenti. Il sangue

arterioso degli ipertesi è dunque superiore del 9,6 % come massa globulare a quello venoso; il sangue delle arterie di normale e di iperteso, differiscono tra di loro del 10 % come percentuale di globuli; mentre quello delle vene segna un aumento di questi a favore dell'iperteso solo del 2,3 %. Lo squilibrio tra i due rapporti plasma-globuli è troppo forte perchè anche in correnti ricerche non se ne debba tenere conto. Evidentemente l'usare dell'uno o dell'altro plasma, l'arterioso od il venoso porterebbe al medesimo difetto dell'unilateralità sebbene in senso opposto; d'altra parte il prelievo del sangue dalla vena è molto più facile, agevole, mentre quello dell'arteria obbliga a cautele, non essendo poi ripetibile a volontà. Onde noi abbiamo sempre calcolato la massa prelevando il sangue dalla vena ed aggiungendo al calcolo finale 4,8 % di globuli, compensando così il divario tra le due cifre.

Diamo qui per maggiore chiarezza la massa ed i rapporti plasma-globuli del normale e dell'iperteso di 70 kg. e da ultimo quella media:

a) per l'uomo normale di 70 kg.:

Pl/Gl e massa venosa.

54/46. Plasma tot. cc. 2830 (4,05 %)
Globul. tot. cc. 2420 (3,45 %)
Massa tot. cc. 5250 (7,50 %)

Pl/Gl e massa arteriosa.

53,6/46,4. Plasma tot. cc. 2830 (4,05 %)
Globul. tot. cc. 2450 (3,50 %)
Massa tot. cc. 5280 (7,52 %)

I globuli, nel rapporto plasma-globuli e nel calcolo dei globuli totali sono stati aumentati del 0,9 %. La massa media per l'uomo normale sarà quindi:

Rapporto plasma-globuli 53,8/46,2. Plasma totale cc. 2830 (4,05 %); Globul. totali cc. 2430 (3,47 %); Massa totale cc. 5260 (7,52 %).

In questo caso l'aumento è stato del 0,45 %.

b) per l'ammalato affetto da ipertensione arteriosa, pure di 70 kg.:

Pl/Gl e massa venosa.

52,94/47,06. Plasma tot. cc. 2830 (4,05 %)
Globul. tot. cc. 2515 (3,59 %)
Massa tot. cc. 5345 (7,64 %)

Pl/Gl e massa arteriosa.

49,6/50,4. Plasma tot. cc. 2830 (4,05 %)
Globul. tot. cc. 2870 (4,10 %)
Massa tot. cc. 5700 (8,15 %)

I globuli nel rapporto plasma-globuli e nel calcolo dei globuli totali sono stati aumentati, rispetto ai valori « venosi » dell'uomo normale, per il rapporto e la massa venosa del 2,3 % e per il rapporto e la massa arteriosa del 9,6 %. La massa media per l'iperteso sarà dunque:

Rapporto plasma-globuli 51,3/48,7. Plasma totale cc. 2830 (4,05 %); Globul. totali cc. 2697 (3,85 %); Massa totale cc. 5527 (7,90 %).

In questo caso aumento è stato del 5,95 %.

Come si comprende facilmente, nell'individuo normale, data la scarsissima differenza tra i valori del rapporto plasma-globuli del sangue venoso e di quello arterioso, le due masse e la media sono praticamente uguali, mentre nell'individuo iperteso già la massa calcolata sul rapporto Pl-Gl venoso è superiore del 2,3 %, secondo i dati di Buccianti e Levi a quella calcolata con dati del medesimo tipo nell'individuo normale; la massa poi arteriosa, differisce di una notevole quantità, cc. 450 (9,6 %) dal valore omologo dell'individuo normale. A questo punto ci si è presentata una interessante questione: dovevamo tenere come media quella tra i due valori dell'iperteso, oppure calcolare una nuova media che comprendesse anche un valore « campione » normale?

Noi ci siamo attenuti a quest'ultimo parere come il più logico e stretta-

mente attinente alla consuetudine satistica: la media quindi che noi ammettiamo per gli ipertesi è quella che risulta dal confronto tra la massa venosa del normale e quella arteriosa dell'iperteso, come i due valori estremi della serie considerata. Noi quindi avremo come media dell'iperteso considerato di 70 Kgr.:

Plasma / Globuli	51,89 / 48,11				
		Plasma	tot.	cc.	2830 (4,05 %)
		Globuli	tot,	cc.	2520 (3,65 %)
		Massa	tot.	cc.	5350 (7,70 %)

Ci siamo diffusi alquanto su quelli che possono essere i punti soggetti a discussione del metodo, che emergono dalle critiche dei risultati delle ricerche sperimentali. Il volume totale del plasma, superate ormai con le ultime ricerche di Greppi e Buccianti le riserve per le splenomegalie e le leucemie, in accordo con l'intendimento ed il fine del metodo, rappresentando l'esito di una determinazione diretta appare, salvo qualche riserva per il sangue stagnante negli organi di deposito, corrispondente ai valori reali del liquido plasmatico circolante. La cifra del volume totale di sangue è invece ottenuta per calcolo ed è in diretta dipendenza del rapporto plasma-globuli nell'unità di volume, essendo quindi soggetto alle variazioni dipendenti dalle diverse fisionomie che tale rapporto assume nei differenti distretti vascolari. Gli esempi da noi sopra riferiti, della massa arteriosa, ne sono l'esempio più chiaro e convincente.

Ed ecco con evidenza la ragione per cui si rende necessario lo stabilire delle medie, valori puramente convenzionali che riflettono l'oscillazione dei valori base; ciò nonostante anch'essi, come dati relativi, saranno di sommo interesse e sempre confrontabili con altri ottenuti con lo stesso procedimento tecnico e logico.

Le numerose pubblicazioni della nostra scuola sulle modalità di tecnica ci dispensano dal farne una descrizione dettagliata, bastandoci accennare solo al procedimento dei metodi. Noi abbiamo usato:

a) per la massa di sangue, il metodo al Rosso Congo secondo le modalità ormai in uso da molto tempo [Greppi e Ratti (20); Parino (34)].

b) Per la resistenza osmotica dei globuli rossi, del metodo di Simmel, introdotto in Italia da uno di noi [Scotti Douglas (39)].

c) Per il ricambio emoglobinico del metodo di Terwen, reso noto dal Greppi (12).

d) Per le altre manualità di tecnica vedi la recente sintesi di uno di noi (Scotti Douglas (41).

Tutte le ricerche sono state fatte al mattino in malati a digiuno e nel medesimo giorno, salvo qualche raro caso nel quale per ragioni contingenti qualcuna delle ricerche venne eseguita nel giorno seguente alla determinazione della massa: di solito questa determinazione veniva eseguita nel giorno di mezzo della raccolta delle feci (tre giorni) per il Terwen.

Riferimenti bibliografici.

Il riferire in modo completo i lavori comparsi in questi ultimi tempi sulla massa di sangue negli stati ipertensivi ci porterebbe molto lontano: ci basti dire qui per sommi capi quanto i vari autori riferiscono in proposito. Potremmo rilevare che il risultato delle indagini riporta in modo ormai monotono, o una massa normale oppure i due stati di aumento e di diminuzione di essa. È facile comprendere come una malattia a tipo di disfunzione autonoma quale l'ipertensione arteriosa abbia spinto i ricercatori a numerose indagini sulla

massa di sangue sia negli stati di compenso che di scompenso circolatorio, sia anche in quelli complicati da spiccata evoluzione renale.

Però, e così succede ogni qualvolta l'indagine è portata in un campo dove molti sono i dispareri e le opposte tendenze, la differenza stessa della terminologia e della classificazione nosologica degli ammalati ha portato e causato notevole confusione. Domina tutt'ora in molti lavori il concetto della separazione netta e decisa tra ipertesi essenziali e renali, quasi queste due categorie di malati costituissero altrettanti compartimenti stagni della patologia senza alcun nesso tra di loro, e si è dimenticato in tal fatta, nel modo più completo, la frequentissima e chiaramente osservabile discendenza dell'una nell'altra delle due forme morbose, costituenti altrettanti momenti o periodi dello stesso male. L'elencazione può riuscire forse un po' arida ma serve per contro a stabilire i punti di contatto e le premesse teoriche e pratiche della ricerca.

Hartwich e May (22 e 23) hanno esaminato una trentina di ammalati ipertesi renali ed essenziali. Tra i primi 17, 4 avevano una massa inferiore alla norma mentre per i rimanenti 13 era superiore. Riguardo alle parti che partecipano all'aumento in cinque casi il plasma aveva subito un netto aumento (per lo più per diminuzione del volume dei globuli), negli altri si trattava di pletora vera (plasmatica e globulare). Non vi è nessuna interdipendenza tra massa ed altezza dell'ipertensione o lo stadio della nefropatia o il grado dell'insufficienza renale. Essi emettono la supposizione che con il progredire della malattia anche la massa si alteri nel senso di una pletora plasmatica ed è manifesto che l'idremia relativa osservata da Seyderhelm e Lampe, cioè la sostituzione con sangue normale del volume corpuscolare andato perduto, avvenga solo nel numero più piccolo dei casi di nefropatie, mentre nel maggior numero di essi si dimostra una pletora plasmatica, in alcuni casi lieve ma però numericamente dimostrabile in modo chiaro

Un quadro del tutto particolare mostrano due casi in cui il plasma e globuli partecipavano ugualmente, seppure nei vari casi in grado differente, ad aumento della massa totale, tale da autorizzare a parlare di una vera poliemia. Edemi notevoli esistevano solo in due casi ed entrambi mostravano una « inspissatio sanguinas per diminuzione relativa ed assoluta del plasma. Degli essenziali — 12 casi — cinque avevano massa inferiore alla norma mentre gli altri dimostrarono il fatto opposto. In questi ultimi tre casi sono solo i globuli che partecipano all'aumento (accenno di Gaisböck della policitemia); in due vi è poliemia mentre in altri due vi è pletora plasmatica. Comportamento oscillante hanno pure i casi con diminuzione della massa sanguigna; esisteva rapporto inverso tra volume medio in micron cubi degli eritrociti e massa di sangue. Valori pure oscillanti osservarono Cipriani e Dominici (9) in cinque ipertesi (1 diminuzione e 4 tra il 7 ed il 9 % in peso) così pure Keith, Geraghty, e Rowntree (26), mentre Rowntree e Brown in 10 casi di ipertesi in compenso cardiaco trovarono dati che si aggiravano sui valori normali. Ernst e Stagelschmidt (10) hanno studiato 12 casi; in sei la massa era diminuita, in quattro normale (in uno di questi però pletora plasmatica relativa ed assoluta).

Pongono in un caso, in relazione gli aumenti della massa globulare e plasmatica con la magrezza, e inversamente le diminuzioni con l'adiposità. Secondo gli AA. gli ipertesi hanno tendenza a reagire con una diminuzione della loro massa totale. Non si possono ottenere punti di appoggio per l'ammissione di una inspissatio perchè i valori del plasma oscillano molto; questi risultati, come del resto era la generale aspettativa, parlano contro l'ammissione di una inspissatio come causa di alterazioni che si possono osservare nell'ipertonia (iperglicemia, ipercoleterinemia, ed iperuricemia). Poichè secondo le osservazioni di altri si trova nell'ipertensione un chiaro aumento del volume circolante per minuto, l'osservazione di masse normali o di poco diminuite sarà da riportarsi ad un meccanismo di compenso; negli ipertesi con massa diminuita una parte di questa si troverà stagnante in depositi nelle varie parti del corpo.

Rusznyack (37) in 8 casi di ipertensione non trovò neppure un aumento, tutt'al più masse normali od anche diminuite e tale reperto fu confermato da Hitzenberger e Tuchfeld (24) col metodo dell'ossido di carbonio.

Schmidt (38) trovò in 4 casi di nefrite cronica tre valori inferiori alla norma e uno discretamente aumentato. Di 8 ipertonici solo due dimostrarono chiaramente una dimi-

nuzione della massa, due un aumento e 4 valori normali o lievemente diminuiti. In due casi un chiaro aumento dei globuli sino al 60 % ed in essi non si può parlare di una vera pletora ma di uno scambio tra globuli e plasma. In un malato con diabete egli osservò un aumento del plasma sino al 60 %. Nessuna dipendenza riuscì a dimostrare tra massa, ed azoto residuo e valori refrattometrici e crioscopici.

Un netto aumento della massa trovarono Eppinger e Schurmeyer, Plesch (quest'ultimo col metodo del CO) nei casi di ipertonia. il grado dell'aumento variò assai da caso a caso, dal doppio negli ipertesi puri ad uno assai minore in ipertesi ad evoluzione arteriosclerotica.

Lauter in 13 ipertesi trovò valori alti in tre casi, bassi (inferiori alla norma) in 5, nei rimanenti cifre normali. Puxeddu esaminò 25 ipertesi, 7 essenziali a lieve evoluzione arteriosclerotica e 18 « renali ». Negli essenziali notò valori da un massimo di 6912 cc. (14,18 % press. mx 200) ad un minimo di 5090 cc. (8,12 % pr. mx. 200).

Il tipo della pletora rivestì più il carattere della iperplasmia che non quella dell'iperglobulia, meno in caso in cui il volume del plasma era lievemente inferiore a quello dei globuli, mentre negli altri casi il plasma era una volta e mezzo superiore ai globuli.

Concorda con i ricercatori precedenti che asseriscono la massa globulare minore per diminuita grandezza dei globuli: il buono stato di sanguificazione dei soggetti non fa pensare se la pletora sia primitiva o secondaria perchè in questi individui, sempre sopra ai 55 anni, potrebbe diminuire il volume dei globuli senza che ne soffra il numero, come è appunto dimostrato dal buono stato di sanguificazione. Anche nei « renali » il carattere della pletora sarebbe quello di iperplasmia.

Reggiani e Parenti (36) hanno studiato 28 ipertesi sopratutto arteriosclerotici, ma con qualche caso di ipertensione apparentemente primitiva e qualcuno di ipertensione «renale». In tre ipertesi puri fu dimostrato uno stato di pletora vera (poliemia); tra gli arteriosclerotici venne riscontrata una pletora vera in 5 ed una pletora plasmatica in 6; in 5 una massa normale ed in sei una massa inferiore alla norma (tra queste due anemie ed un obeso); in due « renali » pletora plasmatica.

Geriola (11) nell'osservazione di 16 ammalati di ipertensione arteriosa ha cercato di porre in relazione, secondo il concetto informatore della sua Scuola le variazioni constatate con i fattori costituzionali, per discernere quanto dipenda dallo stato morboso particolare dei soggetti. Di 8 ipertesi puri solo in due trovò una diminuzione della massa (obesi); in due aumento, ed in 4 valori normali; due ipertese ovariectomizzate avevano pure valori normali. In due ammalati con policitemia la massa era rispettivamente del 9,4 % e del 12 %.

In sei soggetti con colore rosso del volto la media era elevata più che negli altri (9,8 %); nei soggetti pallidi la media era dell'8,2 %, mentre in quelli a colorito normale era inferiore. In tre casi di nefropatia cronica trovò un volume di sangue che si aggirava intorno alla norma; in un uremico (Glob. rossi 1.080.000; Hb 33, Val. gl. 0,94) la massa era del 5,9 % (Pl 74,54 - Gl. 23,46).

Come conclusione ad una rivista della letteratura riguardo alla determinazione della massa nelle nefriti croniche Seyderhelm e Lampe (1932) hanno tratto le conclusioni seguenti: nella nefrite acuta e subacuta la massa in seguito all'ingrandimento del torrente circolatorio può essere aumentata. Secondo Litzner c'è dipendenza tra volume di sangue e pressione. Se si instaura una anemia allora il comportamento della massa ne mostra i segni. Ammalati con glomerulonefrite cronica, mostrarono in casi eccezionali una pletora globulare relativa ed assoluta. Di gran lunga però è predominante una anemia vera.

La sostituzione di globuli rossi distrutti con plasma è per lo più insufficiente; una ipercompensazione è rara ad ogni modo solo di modico grado; molto spesso il plasma è persino effettivamente diminuito: ciò è la regola nei casi con edemi (inspissatio). Questo comportamento arieggia quello del moxedema. In rari casi vennero osservate anemie apparenti. L'ipoalbuminosi nella nefrite non è una manifestazione di diluizione ma una vera carenza in albumine.

Alterazioni della massa e della pressione non vanno parallele.

Wollheim (50) in 38 pazienti con ipertonia pura, trovò la massa o normale o diminuita; mai aumentata.

Müller e Parrisius (32) nella pregevole monografia « Die Blutdruckrankheit » hanno riferito la determinazione della massa in 12 ipertesi puri ed in cinque nefritici cronici, che hanno trovato aumentata due volte, diminuita otto e normale sette. Ciò sembrò dap-

prima straordinario: era plausibile che un nefritico cronico avesse una massa diminuita o normale ma che un iperteso rosso avesse una massa minore della norma era poco comprensibile. Sarebbe logico, secondo gli AA., che gli ipertesi costituzionali, rossi, pletorici, picnici contengano relativamente più liquido che gli ammalati pallidi, magri, leptosomi, con rene grinzo genuino. Dove trova ricetto questo « plus » che si nasconde alla determinazione? È aumentato il liquido proprio dei tessuti oppure questo plus giace come massa stagnante? L'esame dei capillari parla con significativa preponderanza per questa seconda probabilità.

I rami venosi dei capillari e dei plessi subpapillari sono molto pieni nei « rossi » ed anche probabilmente negli organi succede la stessa cosa; così si può ammettere che in questi malati rimangano all'infuori della circolazione nei più fini distretti vasali del sistema venoso larghe porzioni di sangue, escluse quindi dalla determinazione della massa.

Un allievo di Hering, il Mies, ha ricercato quali siano le modificazioni della massa sanguigna circolante, in seguito all'abolizione (chirurgica) dei nervi presso-regolatori, operazione in seguito alla quale si instaura una grave sindrome cardio-circolatoria, uno dei tratti essenziali della quale consiste in una grave ipertensione duratura, con tutte le sue sequele organiche e funzionali. Mentre nei conigli normali la massa circolante venne trovata assai costante, in quelli operati invece rimane invariata sino a qualche tempo prima del rimpicciolimento dell'ombra del cuore già allargata subito dopo l'intervento.

Rimpicciolimento dell'area cardiaca e diminuzione della massa andarono di pari passo, con un contemporaneo aumento del volume del fegato, considerato così come importante organo di deposito. La causa « auslösende » di questa diminuzione della massa pare siano eccitazioni partenti dagli apparati nervosi terminali dell'endo-epi e pericordio, perchè dopo apertura del pericardio il cuore divenne ancora più grosso e rimase tale, ma la massa non diminuì. In 17 pazienti nei quali non venne potuta definire una lesione del rene e nei quali secondo il Mies si poteva parlare di un « Entzügelungshochdruck » (ipertensione arteriosa e venosa, tachicardia, esito fortemente positivo della prova della pressione sul seno carotideo e contemporaneamente esito negativo della prova della pressione sulla carotide), la massa venne sempre trovata nei limiti normali, tra il 7 e l'8 % (solo in tre casi 8,30, 8,37, 8,47 %.

Ricerche personali.

Presi nell'insieme i nostri casi offrono alcune disparità di aspetto, dipendenti volta a volta da momenti associati o comunque complicanti lo stato ipertensivo: intendiamo parlare, per esempio, delle anemie vere secondarie a cause infettive oppure della componente, o meglio dell'evoluzione, spiccatamente renale della malattia. Potremo anche osservare stati di pletora che avranno il loro fondamento in cause molteplici a seconda che esse siano pletore globulari o plasmatiche, aventi la loro base patogenetica in stati morbosi di varia origine. Ecco dunque, già ad un esame supeficiale, apparire e prendere consistenza differenze individuali notevoli che vengono a rompere l'uniformità del complesso dei malati studiati e che ci obbligheranno a stralci ed eliminazioni dei casi che più si allontanano dalla media per l'una o l'altra ragione. In tal modo sarà facile costituire un insieme di osservazioni a caratteri più vicini e meno difformi, che, appunto per tale qualità, ci serviranno come di pietra miliare e di punto di partenza per le argomentazioni future.

Teoricamente in un iperteso ci si potrebbero aspettare valori, per la massa di sangue, superiori alla norma, sia perchè la nostra mente è portata all'idea di una maggiore ripienezza dell'albero circolatorio, sia perchè l'aumentata attività cardiaca di ogni iperteso compensato potrebbe interessare e quindi comprendere per il momento come sangue circolante anche porzioni insolite di questo, che altrimenti giacerebbero negli organi di riserva, con

la risultante di una diluizione più forte del colore iniettato e quindi di un maggior volume di plasma che si riflette poi, per il tecnicismo della determinazione, sul volume totale del sangue.

D'altra parte alla ristrettezza spastica e patologica di alcune sezioni dell'albero arterioso, può, ad una pressione fortemente aumentata, anche corrispondere una massa normale o subnormale, come se le arteriole si fossero contratte su di un dato volume di sangue rispettandone i primitivi valori. Di fronte a queste ipotesi stanno i risultati delle nostre ricerche e sarà nostro compito penetrare l'intimo significato e metterne in buona evidenza i caratteri più salienti e più interessanti.

A questi caratteri hanno aggiunto da poco nella nostra scuola nuova completezza e più sicura fisionomia di assieme le ricerche di Buccianti e Levi sulla composizione volumetrica del sangue arterioso e del sangue venoso superficiale nei soggetti normali ed ipertesi (8); nonchè quelle di Bettoni e Deleonardi (2) concernenti l'influenza dell'adrenalina sulla composizione del sangue circolante negli ipertesi: ricerche che, in unione a quelle fondamentali di Greppi sulla opportunità di considerare il volume di plasma o la massa circolante di sangue (12 bis), ed a quelle più recenti di Greppi e Parino (19) sull'importanza della pletora sanguigna e dell'acidosi nella reazione all'adrenalina e di Greppi e Buccianti sulla pletora plasmatica nelle leucemie (18), costituiscono un notevole contributo alla questione della distribuzione della massa sanguigna e delle reazioni agli stimoli farmacodinamici.

Le nostre ricerche per la massa si estendono a 33 casi (*), la grande maggioranza dei quali fu studiata in modo completo anche dal lato del ricambio emoglobinico. Questo e la resistenza osmotica delle emazie col metodo di Simmel furono poi determinati in un ulteriore numero di malati (9) nei quali per varie ragioni non fu potuta eseguire la determinazione della massa sanguigna.

Abbiamo già detto che dal gruppo dei nostri ipertesi si imponeva l'esclusione di casi che per speciali circostanze di associazioni o di evoluzioni morbose venivano a trovarsi in condizioni tali da influire sulla massa sanguigna come aumento o diminuzione di essa. Si comprende a priori come i pazienti con massa normale debbano essere individui che, nonostante il disquilibrio neuro-ormonico-pressorio, hanno potuto mantenere intatto il loro quantum di sangue, benchè anche tra questi troveremo segni e condizioni che a rigore non potremo dire normali, resi evidenti dall'alterato comportamento tra parte liquida e parte corpuscolata nel rapporto plasma-globuli (**).

Prendiamo innanzitutto in esame i casi con massa minore della norma, cioè al disotto del 7 % in peso del corpo.

Dei sei ammalati, due (entrambe di sesso femminile) avevano una massa corrispondente al 6,86 % (6,96 corretta, vedi nota) ed al 6,60 % (6,86 corretta); il rapporto plasma-globuli per le due pazienti si avvicina alla norma con lieve eccesso di globuli in una (49,1 %-51,5 corretto): noi le riferiremo quindi tra i pazienti a massa normale, poichè non presentano caratteri tali da giustificare un'esclusione.

(*) Nove di questi casi sono presi, per una parte delle dicerche, dalla pubblicazione di Bettoni e Deleonardi sulla massa di sangue nelle reazioni all'adrenalina (2).

(**) Per la locuzione « rapporto plasma-globuli » vedi nota nelle pagine precedenti.

Altri due erano obesi (cm. 159 e kg. 78; cm. 161 e kg. 108): le masse corrispondevano rispettivamente al 6,14 % del peso del corpo (4 % di plasma) ed al 6,41 % (3,49 % di plasma). Lo stato di nutrizione ha per la massa circolante, come è ormai ben noto, una grande importanza: gli individui obesi mostrano una massa minore del normale. L'adipe assai abbondante in questi pazienti costituisce un tessuto ad irrorazione assai scarsa e quindi si comprende la diminuzione percentuale della massa di sangue. Non ho potuto constatare la ipoplasmia accennata da Seyderhelm e Lampe nella loro recente monografia (Die Blutmenge-Handbuch d. allg. Haematol. 1932). Calcoliamo però la massa di questi due ammalati se, con la loro altezza, avessero avuto un peso normale. La percentuale del primo salirà all'8,17 % (5,34 % plasma), mentre quella del secondo sarà pari al 10,49 % 5,8 % di plasma). Ecco dunque comparire in ambedue i casi la pletora: lieve in uno (plasmatica) e notevolissima nell'altro pletora vera plasmatica e globulare-poliemia), che forse dà spiegazione del colorito rosso acceso del viso.

L'altro caso di massa minore della norma riguardava una donna ancora giovane, con infezione luetica e splenomegalia; numerosi aborti in passato e con grave eclampsia durante l'ultima gravidanza. La pressione massima andò riducendosi da 250 a 205; la minima, fatto interessante, invece aumentò da 105 a 120. Albumino-cilindruria senza sangue. Azotemia 0,48 per 1000. K. di Ambard 0,10. In complesso: Ipertensione essenziale autonoma con segni precoci di arteriosclerosi e screzio renale di modico grado in luetica. Colorito del viso rosso. La massa era uguale al 5,8 % del peso del corpo (plasma 3,5 %): trattavasi dunque di una schietta oligoemia ossia di un'anemia vera, da riferirsi in parte alle sequele dell'infezione luetica ed in parte al processo arteriosclerotico con screzio renale evidente (e lesione del midollo osseo con iporigenerazione?).

L'ultimo caso con massa sanguigna minore del normale riguardava un'ammalata affetta da anemia profonda, accompagnata da iperemolisi (68 mgr. di bilinogeno fecale pro die; indice emolitico 1,8) secondaria ad un precoce screzio renale in ipertensione autonoma ad evoluzione arteriosclerotica. Emoglobina 40. La massa era uguale al 6,65 % (plasma 5,02 %). Anemia grave dunque in cui la pletora plasmatica (cc. 440 in più della quantità normale per il peso) non riesce a compensare la diminuzione della massa globulare (cc. 850 in meno) che è ridotta a poco più del 48 % della norma, aggravando in senso ematologico l'anemia, se dovessimo giudicare dai soli dati dell'emometria esaminati sul sangue periferico (polpastrello del dito).

Un'altra esclusione e per la ragione esattamente opposta a quella or ora detta dobbiamo compiere per il seguente:

Caso 28. Uomo di anni 59, peso Kg. 61, la cui diagnosi clinica era di « Poliglobulia primitiva con splenomegalia ed ipertensione autonoma (tipo di Gaisböck della policitemia).

Hb 130. Gl. rossi 6.220.000. Rapporto plasma-globuli 36/64 (c. 32,8/67,2). Val glob. 1,04; Ind. vol. 1,12; ind. di sat. 0,93.

Diametro medio micron 7,64. Volume medio del globulo rosso micron cubi 103.

Nota. Il rapporto plasma-globuli od anche i dati della massa di sangue indicati come corretti — più brevemente « c » — sono quelli i cui globuli hanno subito un aumento del 4,8 % secondo Buccianti e Levi, come è stato detto nelle pagine precedenti.

Plasma totale cc. 3100 (5,20 %.
Globuli totali cc. 5850 (10,03 %); corretti cc. 6130 (10,40 %).
Massa totale cc. 8950 (15,23 %); corretta cc. 9230 (15.60 %). L'enorme massa globulare, pari a circa il triplo del normale rende la fisionomia ematologica di questo ammalato del tutto particolare, ponendolo in una posizione eccezionale: esso non rientra affatto nel campo dell'ipertensione pura non complicata e questo fatto giustifica l'averlo escluso dal gruppo omogeneo.

Da questo gruppo dobbiamo togliere i tre seguenti casi, che per i ricordi anamnestici e la loro netta impronta clinica e biochimica vanno ascritti alla non numerosa serie dei renali intesi nel senso di ammalati con chiara base clinica di glomerulo-nefrite cronica tossi-infettiva.

Nel primo dei tre, donna trentanovenne, i disturbi si erano iniziati tre anni prima con un aborto al sesto mese: le fu detto allora che era nefritica. Colorito acceso del volto. Pressione arteriosa 265, la minima a 195 accentuava in modo spiccato l'entità e la gravità dell'angiospasmo. Retinite angiospastico-tossica bilaterale Diuresi 3000 cc. pro die; p. sp. 1008 con un velo di albumina e cilindri ialini. Urea nel siero di sangue 1,608 per 1000. K. di Ambard 0,245. Uscita dall'Ospedale moriva di uremia ai primi di agosto 1932.

Nel secondo, uomo di 57 anni, verniciatore, si erano verificate coliche saturnine sino dal 1925, che si ripeterono poi frequentemente. Pressione 190/105. Albuminuria (3 per 1000) con cilindri ialini e ialino-granulosi. Urea nel siero di sangue 0,94 per 1000. K di Ambard 0,28.

Il terzo, uomo di 31 anni, soffriva fin dalla fanciullezza di frequenti angine; ricordava di avere avuto oliguria e edemi al viso ed agli arti inferiori. Pressione 145/105. Poliuria a basso peso specifico con velo di albumina e cilindri. Tasso ureico nel siero di sangue 0,832. K. di Ambard 0,204. Colorito del volto pallido. Riuniamo nelle seguenti tabelline i dati ematologici dei tre ammalati:

	Età	Peso	Hb.	Gl. rossi	Plasma-globuli	Id. corretto
Caso I . . .	39	60	76	4. 11	56,9/43,1	54,9/54,1
Caso II . .	57	57,4	—	—	71,5/28,5	70,1/29,2
Caso III . .	31	63	90	4. 89	52,1/47,9	49/51

	Plasma tot. e %	Glob. tot. e %	Id. corretti	Massa tot. e %	Id. corretta
Caso I . . .	cc. 2760 (4,6)	2160 (3,5)	2264 (3.77)	4920 (8.15)	5204 (8,37)
Caso II . .	cc. 5590 (9,7)	2272 (3,9)	2392 (4.16)	7862 (13.6)	7982 (13,8)
Caso III . .	cc. 3150 (5,1)	2900 (4,7)	3040 (4,9)	6050 (9,76)	6190 (9,98)

In tutti e tre masse nettamente superiori alla norma ed in modo speciale nel II caso, che dopo quello di pletora vera dianzi citato è il valore più alto ottenuto nel corso delle nostre ricerche. I primi due casi presentano, sebbene in diversa misura ed intensità, una pletora plasmatica, mentre il terzo presenta una pletora vera. Nè qui possiamo riconoscere rapporti di sorta della massa sanguigna sia con la pressione arteriosa che con la gravità della lesione renale. L'ammalata con la pressione più alta, morta di uremia un

N. d'ordine	Età	Peso	Hb	G. R.	Plasma %	Plasma tot. e % sul peso	Globuli tot. e % sul peso	Globuli tot. corretti	Massa tot. e % sul peso	Massa tot. coretta	colore volto
1	51	77.—	102	5.64	52.5	3250 (4.2)	2840 (3.8)	2970 (3.8)	6090 (8.—)	6220 (8.1)	R
2	52	88.—	94	5.61	56.—	3530 (4.—)	2770 (3.1)	2900 (3.3)	6300 (7.1)	6430 (7.3)	R
3	53	58.—	85	3 72	57.7	2445 (4.2)	1792 (3.—)	1878.(3.2)	4237 (7.3)	4323 (7.5)	R
4	42	58.—	85	5.10	54.—	2890 (5.—)	2270 (4.—)	2380 (4.1)	5160 (9.—)	5270 (9 1)	R
5	46	83.5	95	5.10	55.5	3720 (4.5)	2980 (3.6)	3100 (3.8)	6700 (8.1)	6820 (8.3)	R
6	58	66.—	84	4.78	52 9	3060 (4.7)	2726 (4.—)	2856 (4.3)	5786 (8.7)	5916 (9.—)	R
7	69	52.—	80	4.27	53 —	2870 (5.5)	2165 (4.1)	2269 (4.4)	5035 (9.6)	5139 (9.9)	R
8	56	74.—	94	5.24	51.8	4210 (5.7)	3917 (5.2)	4109 (5.6)	8127 (10.8)	8319 (11.3)	R
9	45	67.8	90	4.44	53.4	2600 (3.8)	2270 (3.4)	2383 (3.5)	4870 (7.2)	4983 (7.3)	r
10	60	68.—	90	4.41	61.—	2910 (4.2)	2020 (2.8)	2120 (3.1)	4930 (7.1)	5030 (7.4)	r
11	58	67.—	85	4.33	50.—	2476 (3.6)	2492 (3.6)	2612 (3.9)	4968 (7.2)	5088 (7.5)	r
12	57	68.4	73	4.01	60.3	3110 (4.5)	2052 (3.—)	2152 (3.2)	5162 (7.5)	5262 (7.7)	R
13	79	49.—	89	4 99	49.4	1900 (3.9)	1940 (4.1)	2033 (4.2)	3840 (8.—)	3933 (8.1)	r
14	57	60.—	80	5.39	59.3	2430 (4.1)	1670 (2.8)	1740 (2.9)	4100 (6.9)	4170 (7.—)	r
15	54	64 5	75	4.25	50.9	2206 (3.4)	2127 (3.2)	2229 (3.4)	4330 (6.6)	4432 (6.9)	r
16	56	45.3	95	4.48	60.—	3800 (8.4)	2530 (5.7)	2651 (5.8)	6330 (14.1)	6451 (14.2)	r
17	56	55.2	75	3.55	64.7	4520 (8.2)	2480 (4.4)	2600 (4.7)	7000 (12.6)	7120 (12.9)	R
18	64	76.—	105	5.34	58.8	4820 (6.3)	3370 (4.5)	3522 (4.6)	8190 (10.8)	8342 (10.9	r
19	51	41.2	86	4.61	57.3	2310 (5.6)	1720 (4 2)	1792 (4.3)	4030 (9.8)	4102 (9.9)	
20	59	40.7	86	4.61	62.5	2660 (6.5)	1596 (3.9)	1663 (4.1)	4256 (10.4)	4323 (10.6)	r
21	65	41.5	81	4 89	65.2	2520 (6.1)	1510 (3.6)	1582 (3.8)	4030 (9.7)	4092 (9.9)	r
22	36	50.—	90	4.70	61.5	2520 (5.—)	1580 (3.2)	1657 (3.3)	4100 (8.2)	4177 (8.3)	R
23	68	45.—	80	4.20	56 —	2000 (4.4)	1570 (3.6)	1645 (3.7)	3570 (8 —)	3645 (8.1)	R
24	55	35.—	79	4.03	63.7	1830 (5.2)	1040 (3.—)	1090 (3.1)	2870 (8.2)	2920 (8 3)	P
25	55	6[illegible].4	92	4.60	53.—	3090 (4.8)	2740 (4.3)	2870 (4.5)	5830 (9.—)	5960 (9.4)	R
	56	60.—	87	4.61	56.7	2944 (4.9)	2246 (3.7)	2353 (3.9)	5190 (8.6)	5297 (8.8)	

Note. — I primi nove casi sono maschi, i rimanenti 16 femmine. Il colorito fu in un solo caso pallido (*p*), in 11 casi roseo (*r*); in 13 rosso (*R*).

mese dopo l'uscita dall'Ospedale aveva valori che dei tre erano i meno cospicui. Quest'ultimo fatto è in parte spiegabile con lo stato anemico, secondario alla tossicosi renale.

Compiute così le necessarie esclusioni, riferiamo ora sul gruppo omogeneo dei casi che, formando un complesso in cui le note più lontane dalla media sono poco numerose, permetteranno interessanti considerazioni di assieme

Riconosciamo in questi 25 ammalati la sindrome dell'ipertensione pura come quadro clinico di disfunzione circolatoria senza base anatomica riconoscibile. In alcuni dei malati potranno essere volta a volta ammesse speciali evoluzioni arteriosclerotiche o complicanze di screzii renali comunque lievi e chiaramente secondarii alla forma ipertensiva.

Presi globalmente i casi, in due di essi la massa è lievemente inferiore alla norma (meno del 7 %): i due ammalati costituiscono l'8 % del complesso. In 8 si notano valori normali (32 %), di cui 4 ai limiti superiori della norma; i rimanenti 15 (60 %) hanno fornito valori superiori alla norma. È evidente quindi la superiorità di questi ultimi, che accentua in modo netto quanto risulta dalle nostre ricerche. Se riguardiamo le cifre assolute della quantità di plasma e di globuli, troviamo che precentualmente rispetto al peso corporeo otteniamo i seguenti dati:

a) per il plasma:

Iperplasmia assoluta o pletora plasmatica (più del 4,20 %) casi 17 (68 %)
Normoplasmia assoluta (tra il 4,20 ed 3,90 %) casi 4 (16 %)
Ipoplasmia assoluta (meno del 3,90 %) casi 4 (16 %)

b) per i globuli:

Iperglobulia assoluta o pletora globulare (più del 3,60 % casi 14 (56 %)
Normoglobulia assoluta (tra il 3,60 ed 3,30 %) casi 3 (12 %)
Ipoglobulia assoluta (meno del 3,30 %) casi 9 (32 %)

Il fenomeno più frequente è quindi la pletora plasmatica assoluta; la la pletora globulare è meno frequente, forse per la prevalenza di quella plasmatica. L'associazione delle due pletore a costituire il quadro più completo e sicuro della pletora vera o poliemia (pletora globulare e plasmatica) ritroviamo in 11 casi (44 %):

	Plasma in % del peso	Globuli in % del peso	Massa in % del peso
Caso 4	5,00	3,95 (4,10)	8,95 (9,10)
» 5	4,46	3,64 (3,84)	8,10 (8,30)
» 6	4,70	4,00 (4,32)	8,70 (9,02)
» 7	5,20	4,10 (4,36)	9,60 (9,86)
» 8	5,70	5,20 (5,57)	10,90 (11,27)
» 16	8,40	5,70 (5,84)	14,10 (14,24)
» 17	8,20	4,40 (4,71)	12,60 (12,90)
» 18	6,30	4,50 (4,63)	10,80 (10,93)
» 19	5,60	4,20 (4,35)	9,80 (9,95)
» 20	6,50	3,90 (4,05)	10,40 (10,55)
» 25	4,85	4,31 (4,52)	9,16 (9,37)

Pletora plasmatica assoluta isolata con normo- od ipoglobulia assoluta in 6 casi:

	Plasma in % del peso	Globuli in % del peso	Massa in % del peso
Caso 10	4,26	2,84 (3,11)	7,10 (7,37)
» 12	4,50	3,00 (3,20)	7,50 (7,70)
» 23	4,40	3,60 (3,65)	8,00 (8,05)
» 21	6,06	3,60 (3,78)	9,66 (9,84)
» 22	5,04	3,16 (3,31)	8,20 (8,35)
» 24	5,20	3,00 (3,11)	8,20 (8,31)

Normoplasmia assoluta associata a normo- od ipoglobulia assoluta in 3 casi (12 %):

	Plasma in % del peso	Globuli in % del peso	Massa in % del peso
Caso 2	4,00	3,15 (3,36)	7,15 (7,30)
» 3	4,20	3,00 (3,20)	7,30 (7,50)
» 23	4,06	2,78 (2,90)	6,84 (6,96)

Pletora globulare o normoglobulia assoluta associata ad ipoplasmia assoluta in 3 casi (12 %):

	Plasma in % del peso	Globuli in % del peso	Massa in % del peso
Caso 13	3,90	4,10 (4,15)	8,00 (8,05)
» 11	3,60	3,60 (3,90)	7,20 (7,50)
» 9	3,83	3,37 (3,51)	7,20 (7,34)

Casi che non rientrano nei precedenti, n. 2 (8 %):

	Plasma in % del peso	Globuli in % del peso	Massa in % del peso
Caso 1	4,20	3,82 (3,85)	8,04 (8,07)
» 15	3,40	3,20 (3,45)	6,60 (6,85)

Il caso I è un'ipoglobulia con normoplasmia; il caso 15 è un'oligoemia vera od ipoemia.

L'esame dettagliato quindi dei risultati da noi ottenuti rende evidente in modo ancora maggiore la frequenza della pletora come quadro ematologico-volumetrico d'assieme negli ammalati affetti da ipertensione arteriosa. Questo stato di pletora vera, esistente nella maggioranza dei casi nostri, 17 sul totale di 33 (51,5 %) e 17 sul totale di 25 del gruppo omogeneo (68 %), si riflette anche come si comprende agevolmente sulle medie che sono tratte dai due complessi di casistica, medie che riportiamo qui sotto.

a) Per l'intero complesso dei 33 casi:

Età anni 56. Peso kg. 61,2.
Hb. 85. Glob. rossi 4.570.000. Val. glob. 0,93.
Rapporto plasma-globuli 57,8/42,2 (corretto 55,8/44,2).
Plasma totale cc. 3004 (4,91 % del peso del corpo).
Globuli totali cc. 2196 (3,60 % del peso del corpo).
Massa totale cc. 5200 (8,51 % del peso del corpo).
Secondo i valori corretti i globuli diventano cc. 2300 (3,75 %) e la massa totale cc. 5304 (8,66 %). La massa per l'individuo normale di kg. 61,2 sarebbe:
Plasma totale cc. 2480 (4,05 % del peso del corpo).
Globuli totali cc. 2110 (3,45 % del peso del corpo).
Massa totale cc. 4590 (7,5 % del peso del corpo). Il plus dell'iperteso medio è di cc. 524 per il plasma e di cc. 86 per i globuli, quindi di cc. 610 per la massa totale.

b) Per il gruppo omogeneo di 25 casi:

Età 56 anni ed 1 mese. Peso kg. 60.
Hb 87. Glob. rossi 4.610.000. Val. glob. 0,93.
Rapporto plasma-globuli 56,7/43,3 (corretto 54,6/45,4).
Plasma totale cc. 2944 (4,90 % del peso del corpo).
Globuli totali cc. 2246 (3,74 % del peso del corpo).
Massa totale cc. 5190 (8,64 % del peso del corpo).
Secondo i valori corretti i globuli diventano cc. 2353 (3,92 %) e la massa totale cc 5297 (8,83 %). La massa per l'individuo normale di 60 kg. sarebbe:
Plasma totale cc. 2430 (4,05 % del peso del corpo).
Globuli totali cc. 2070 (3,45 % del peso del corpo).
Massa totale cc. 4500 (7,5 % del peso del corpo).
Il plus dell'iperteso medio è di cc. 514 per il plasma (21,10 % in più del plasma normale) e di cc. 176 per i globuli (8,21 % in più dei globuli normali); la massa quindi avrà un sovrappiù di cc. 690 (15,31 % in più della massa normale). Il sovrappiù totale corrisponde poi all'1,15 % del peso del corpo

Si riconosce perciò in ambedue i casi una pletora vera con preponderanza di quella plasmatica su quella globulare.

Sappiamo che numerose condizioni influiscono sulla massa sanguigna; conviene quindi analizzare qualcuna di queste onde vedere se è possibile trovare o scoprire relazioni nuove tra di esse. Particolari modificazioni della massa potrebbero essere causate dallo speciale orientamento della forma morbosa e dalle sue complicanze nonchè dalle sue modalità evolutive. Già abbiamo parlato dei momenti associati esogeni (infezioni, sovrapposizioni morbose varie) causanti direttamente uno stato più o meno palese di anemia che si rifletterà in particolar modo sul volume di sangue nel senso di una diminuzione di esso.

Nessuna relazione abbiamo potuto constatare tra la massa di sangue e l'altezza della pressione arteriosa massima o minima, come pure con l'età e col peso, e l'evidenza è tale che basta per dispensarci da argomentazioni più lunghe che non la semplice constatazione. Così ci sentiamo con Reggiani e Parenti di non accettare l'opinione di Plesch, del resto già contraddetta da numerose ricerche con le quali si dimostrò che pressione e massa sono del tutto indipendenti tra di loro: i dati cioè dell'una e dell'altra non si influenzano a vicenda.

Per il peso potremmo ricordare qui le relazioni con l'obesità del resto già accennate: ed in questi casi si può parlare di ipertensione benigna, cioè del quadro ipertensivo offerto « dagli individui anziani presenili con note arteriolosclerotiche, modiche ed incostanti, con impronta ereditario-costituzionale frequentissima; è forse questo il campo dell'evoluzione arteriosclerotica con predominio in uno o nell'altro organo, con manifestazioni morbose diverse a seconda delle diverse sedi di predilezione del processo morboso. È proprio in tali malati che l'ipertensione arteriosa rivela caratteri di priorità rispetto alle successioni morbose, anche se talvolta non si può escludere una insorgenza autoctona del processo sclerotico arteriolare, nè la precedenza di glomerulo-nefriti ad etiologia occulta ». (Greppi-Relazione).

Così, se prendiamo in esame i diabetici da noi osservati, non troviamo alcuna connessione tra la massa di sangue e la speciale componente patologica a carico del ricambio:

Caso 5	Massa totale	7,10 %	del peso	(plasma	4,26 %)
» 9	» »	7,34 %	» »	(»	3,83 %)
» 11	» »	7,20 %	» »	(»	3,60 %)
» 10	» »	7,10 %	» »	(»	4,26 %)
» 18	» »	10,80 %	» »	(»	6,30 %)

se ne vogliamo togliere la pletora plasmatica dei casi 5, 10, 18, del resto appena accennata nel caso 10 (4,26 % invece del 4,05 %).

Con l'esclusione degli ammalati a chiara e palese complicanza e screzio renale, di cui abbiamo precedentemente fatto menzione, noi abbiamo anche ricercato se eventuali variazioni del tasso ureico del funzionamento dell'emuntorio renale potessero in qualche modo influire sul *quantum* di sangue circolante. Ciò può apparire a priori interessante e logico, anche per le sequele frequenti e facili che la tossicosi renale può avere sul sangue in genere e sugli scambi idrici in particolare con speciale riguardo alla pletora plasmatica. Tutti i nostri ammalati sono stati studiati in modo completo dal lato del funzionamento renale (urea nel siero di sangue, K. di Ambard, prove della diluizione e della concentrazione). Nel solo caso di pletora ipertonica tipo Gaisböck con valori di massa i maggiori da noi osservati (M. totale 15,23 % - plasma 5,20 %), esisteva anche il più alto tasso ureico determinato nel siero di sangue (1,70 per 1000). Questo ammalato si stacca da tutti gli altri in modo speciale per le caratteristiche della crasi sanguigna, che sono le più lontane dalla norma di tutti i nostri ammalati; esse attribuiscono al caso in esame una fisionomia speciale e si comprende come la straordinaria pletora globulare imponga un giudizio che risulterà assai complesso per la compartecipazione poliviscerale e per le influenze ed i guasti che la pletora stessa ha causato nei varii organi dell'economia. Giudizio quindi del tuttto attinente che non può variare in nulla quello d'assieme. All'infuori di questo caso e sempre nello stato di compenso cardiaco, nel quale sono state compiute le nostre osservazioni, non v'era relazione alcuna tra la massa e gli indici del funzionamento renale.

Un ultimo nesso di concordanza è stato da noi ricercato tra i valori della massa sanguigna e le reazioni pressorie agli stimoli farmacodinamici ed il tono vegetativo simpatico e vagale cardiaco. In questo punto ci soccorrono le ricerche di Bettoni e Deleonardi. Gli ipertesi hanno offerto spesso reazioni opposte e contraddittorie reagendo in modo paradosso sia alla adrenalina che all'acetilcolina e all'atropina. Veniva quindi spontaneo il domandarci se ed in qual modo i valori volumetrici del sangue entravano in queste risposte spesso abnormi agli stimoli; noi abbiamo riunito nella tabella i risultati delle esperienze nostre e di Bettoni e Deleonardi.

Se specialmente per le reazioni di tipo vagale all'adrenalina con nessuna variazione della pressione massima, casi 8, 27, 28, possiamo riconoscere un nesso abbastanza stretto con masse (percentuali del peso corporeo) molto elevate, e per quelle di tipo vagale con diminuzione della pressione massima una correlazione con i valori stessi della massa ai limiti

Caso	Età	Peso	Massa in %	Reaz. all'adrenal.	Reaz. all'acetilc.	Tono vegetativo relat.	simp. ass.	vag. as.
12	57	68,4	7,50	tipo vagale - (a)	— —	66	108	42
4	42	58,-	8,95	,, ,,	paradossa bifasica.	72	108	36
5	46	83,5	8,10	,, ,,	,, ,,	66	78	12
26	39	60,-	8,10	,, ,,	non variaz.	102	120	18
7	69	52,-	9,60	,, ,,	,, ,,	—	—	—
8	56	74,-	10,90	,, ,, (b)	paradossa bifasica	40	76	36
27	57	57,4	13,60	,, ..	dim. della Mx.	84	96	12
28	61	59,0	15,25	,, ,,	paradossa; non variaz.	72	102	30
15	54	64,5	6,60	,, simpatico	dim. della Mx.	108	114	6
6	58	66,0	8,70	,, ,,	,, ,, ,,	64	84	20
1	51	77,0	8,04	,, ,,	,, ,, ,,	102	108	6
20	59	40,7	10,40	,, ,,	— — —	—	—	—
3	53	58,0	7,30	,, ,,	— — —	90	150	60
11	58	67,0	7,20	bifasica	dim. della Mx.	84	96	12

(*a*) con diminuzione della pressione massima.
(*b*) con nessuna variazione della pressione massima.

superiori della norma, nessuna affinità può essere scoperta per la risposta di tipo simpatico all'adrenalina, variando in questi casi le masse da valori bassi a valori alti senza alcuna regolarità e lo stesso possiamo dire per le reazioni all'aetilcolina e per le varie prove del tono vegetativo relativo ed assoluto vagale e simpatico.

Dobbiamo ora accennare, sempre in tema di reazioni agli stimoli farmacodinamici, le modificazioni della massa sanguigna circolante dopo l'iniezione di adrenalina argomento sul quale sono tornati recentemente Bettoni e Deleonardi. Su 14 soggetti esenti da complicanze circolatorie in atto, essi hanno determinato prima e dopo l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina sottocute la volumetria sanguigna: in 10 casi hanno avuto una diminuzione della massa per contemporanea ipoplasmia ed ipoglobulia rispetto ai valori di partenza; in questi 10 è palese perciò il tipo di reazione negativa con risposte a prevalenza di fenomeno inverso. Proprio in tal gruppo, la maggioranza ha reagito, in altra serie di ricerche, con aumento della pressione massima. I due ammalati con aumento della massa-reazione positiva o a prevalenza della fase simpatica, hanno reagito nella medesima serie di ricerche con netta impronta simpatica. Gli ultimi due casi, ipoplasmia ed iperglobulia, ma diminuzione totale della massa per prevalenza della diminuzione del volume di plasma, hanno reagito dal lato pressorio uno a tipo simpatico ed

il secondo a tipo bifasico (aumento subitaneo e diminuzione successiva rapida).

Notiamo quindi come la risposta all'adrenalina dipenda in gran parte dal tipo dell'individuo e delle sue caratteristiche neuro-vegetative: i valori della massa di sangue confermano ed alla lor volta ricevono nuovo valore dalle modificazioni pressorie: ambedue le reazioni sono improntate al medesimo tipo, prova sicura che il « tono » dell'individuo esaminato regola nello stesso modo il suo ritmo di vita e tutte le modificazioni di esso sia naturali che provocate ad arte.

Veniamo ora al concetto di « condizione di pletora », come al fenomeno più importante e più frequente da noi osservato, per definirne un poco meglio, benchè brevemente, le linee principali e caratteristiche.

È nozione già della vecchia patologia quella dell'abito pletorico i cui tratti più salienti erano, secondo la definizione che allora se ne dava, una abnorme replezione di tutto il sistema vasale, il colorito rosso-acceso della cute e delle mucose, l'attività cardiaca esaltata, il polso pieno e teso e l'osservazione autoptica di organi assai iperemici. Gli individui che lo presentavano, stando al giudizio degli antichi clinici, erano portati alle congestioni, alle emorragie cerebrali ed alle malattie del ricambio.

Le ricerche sperimentali, nel tentativo di dare una base organica a queste idee, parvero non appoggiare la nozione di pletora riposante solo sul concetto di sovrariempimento dell'albero circolatorio: tutti i tentativi di aumentare la massa circolante negli animali erano infatti falliti per la rapida eliminazione del liquido introdotto da parte dell'emuntorio renale. Questo fatto non poteva però infirmare la convinzione di coloro i quali credevano ad un'alterata regolazione della massa sanguigna in individui dall'*habitus*, che ripeteva appunto la descrizione ormai classica dell'organismo atletico-pletorico.

I metodi odierni (tra i quali, più usati, sono quelli dell'iniezione di sostanze coloranti e quello inalatorio all'ossido di carbonio) hanno superato queste difficoltà interpretative e teoriche con risultati e concezioni, che, confermando in modo pratico ed obbiettivo gli antichi giudizii, hanno porto un grande aiuto alla morfologia moderna con l'obbiettivare la presenza di masse abnormemente grandi e cioè di stati di pletora vera e propria. E non solo questo hanno reso possibile ma anche la definizione precisa della pletora stessa in quella più speciale dei due componenti del sangue, pletora plasmatica o globulare oppure anche plasmatica e globulare assieme, poichè in senso clinico sotto il nome di pletora si comprende soltanto grosso modo un aumento più o meno grande della massa di sangue.

La denominazione di pletora poi, nel significato di sovrariempimento del sistema vasale, non caratterizza un quadro clinico determinato, ben delimitato anche dal lato etiologico, ma invece serve a significare un quadro di stato sintomatico, che morbi del tutto differenti come essenza possono dimostrare quale sintomo comune. Proprio come l'anemia in un grande gruppo di malattie si appalesa sintoma dominante, in modo del tutto analogo, ma molto più largo la pletora costituisce una condizione circolatoria che o sta nel posto preminente del quadro clinico oppure ha la parte del sintoma accompagnatorio ed in sottordine. Tra le prime v'è la policitemia tipo Vaquez

e la pletora ipertonica tipo Gaisböck; tra le seconde varie malattie del circolo e del ricambio (con o senza stasi cronica, ipertensione arteriosa od obesità).

Tralasciamo di proposito di occuparci diffusamente della massa di sangue nella policitemia di Vaquez; diremo soltanto che l'aumento del volume di sangue circolante è specialmente a carico dei globuli, il plasma essendo normale od anche diminuito (in un caso di Hartwich e May il plasma costituiva l'8 % della massa ed i globuli il 92 %). L'esclusione è giustificata dalla mancanza nel morbo di Vaquez di uno stato ipertensivo, dovendoci condurre le nostre argomentazioni a circoscrivere lo stato pletorico, modesto ma completo (plasmatico e globulare) che accompagna l'ipertensione autonoma. Si comprende come un sangue la cui parte liquida è quasi sempre altamente ridotta, mentre la parte cellulare domina in misura così estrema, possieda una straordinaria viscosità: il cuore di questi ammalati potrà spingerlo nel letto circolatorio solo sotto una spinta molto esagerata. Però come abbiamo detto i policitemici di Vaquez non sono ipertesi: il loro cuore si sobbarca alla notevole fatica senza percettibile aumento del dispendio di energia. Nella policitemia di Vaquez mancano anche i segni di una insufficienza cardiaca che compaiono solo nella fase terminale assieme alle trombosi ed alle emiplegie e col quadro della miocardite cronica.

Si impone ora la definizione di tale pletora eminentemente globulare la quale alcune volte accentua così questo suo carattere, che merita anche dal punto di vista secondo il quale la consideriamo (e cioè non soltanto da quello ematologico) un accenno del tutto particolare. Certo il fatto che questo tipo di stato pletorico non è congiunto all'ipertensione arteriosa contribuisce a rendere più manifesto il suo carattere peculiare: evidentemente l'enorme massa corpuscolata con i suoi attriti, con l'aumentata viscosità non è capace, da sola, di causare l'aumento di pressione esistente in stati consimili se non uguali, che mancano di quella particolare fisionomia biochimica e funzionale propria invece di altri malati nei quali accanto allo speciale tipo di crasi sanguigna si trova congiunta l'alta pressione arteriosa.

Questo tipo è costituito dalla forma di pletora che, in pieno contrasto con la poliglobulia di Vaquez, è causata da un contemporaneo aumento della massa plasmatica e globulare come nell'esempio da noi già fornito:

Caso 28. Uomo di anni 61. Peso Kg. 59.
Hb. 130. Glob. rossi 6.220.000. Val. glob. 1,04.
Plasma totale cc. 3100 (5,4 % invece del normale cc. 2420-4,05 %).
Globuli totali cc. 5850 (10,03 % invece del normale cc. 2010-3,45 %).
Massa totale cc. 8950 (15,43 % invece del normale cc. 4430-7,50 %).

Un altro ammalato che si avvicina al precedente è il nostro caso 8:

Caso 8. Uomo di anni 56. Peso Kg. 74.
Hb. 94. Glob. rossi 5.240.000 Mal. glob. 0,9
Plasma totale cc. 4210 (5,7 % invece del normale cc. 3035-4,05 %).
Globuli totali cc. 3917 (5,2 % invece del normale 2516-3,45 %).
Massa totale cc. 8127 (10,9 % invece del normale 5551-7,50 %).

Ecco dunque una condizione di pletora intesa nel senso più preciso che si suole dare a questa parola, uno stato cioè in cui v'è nella massa circolante un sovrappiù e di globuli e di plasma. Questa condizione di pletora vera (pla-

smatica e globulare definisce quel particolare atteggiamento della crasi sanguigna anche denominato con linguaggio molto aderente alla realtà come poliemia. Tale poliemia, congiunta ad un innalzamento del livello pressorio, troviamo nella forma morbosa che Gaisböck isolò a costituire uno speciale tipo di policitemia, la politicitemia ipertonica. C'è ora divario fra gli ematologi se considerare questa malattia come un caso speciale di emopatia vera e propria oppure come una poliemia secondaria a malattie croniche del cuore o del sistema vasale.

Parkes Weber, citato da Rowntree e Brown, dice che la sindrome di Gaisböck non è rara, presentandosi specialmente nell'età media: in essa mancherebbe la splenomegalia e l'intensa cianosi del volto propria del morbo di Vaquez. Considerando questa opinione, per quanto si può giudicare da una breve citazione, sembra a noi che l'A. comprenda nel gruppo delle sindromi di Gaisböck anche quegli stati di modesta pletora che sono l'appannaggio dell'ipertensione arteriosa, come fra poco porremo in evidenza.

Sarebbe erroneo astrarre dall'ipertensione presente in tutti i casi di pletora tipo Gaisböck: abbiamo già detto prima come l'aumento della massa sanguigna non possa considerarsi la causa di quello della pressione, quest'ultimo in diretta dipendenza invece di un angiospasmo di origine neuroumorale (simpatico-adrenalinica) con predominio nel territorio dello splancnico. Rowntree e Brown pensano che i casi di pletorici (in senso ematologico) ipertesi siano da considerare come la combinazione di due morbi differenti , la pletora e l'ipertensione, tenuto conto che la dipendenza dell'una dall'altra delle due condizioni patologiche non è affatto obbligata.

Lasciamo per un momento da parte la questione della pletora vera per accennare, seppure nei limiti e con la brevità che ci siamo proposti, alla pletora plasmatica.

La questione della sua esistenza si pone per così dire spontanea, dopo affermata quella della pletora globulare e, se questo argomento si allontana alquanto dal campo vero e proprio dell'ipertensione arteriosa e dagli scopi del nostro lavoro, ci piace pertanto il parlarne qui perchè dalla nostra Scuola è uscito un largo contributo di lavori al riguardo.

Abbandonato ormai, dopo le numerose dimostrazioni della sua insufficienza e della sua fallacia, il concetto di idremia cioè di aumento del contenuto idro-salino del plasma e l'idea conseguente di una diluizione dei componenti non dializzabili di esso, è sorta la nozione di pletora plasmatica o iperplasmia già di per sè interessante per il solo fatto delle connessioni che essa ha con le mutate idee riguardo alla compartecipazione della massa sanguigna alle varie reazioni ed ai vari momenti di osservazione dell'organismo esaminato. Non più quindi fissità e costanza del sangue circolante, ma continuo adattamento e movimento del contenuto sanguigno sotto i più svariati stimoli funzionali.

Adattamenti e movimenti che, come i globuli, investono anche la parte liquida nel senso più frequente di un'iperplasmia: accanto ai visceri-serbatoio di globuli, ai quali abbiamo accennato nell'introduzione, è logico e naturale, dopo le dimostrazioni sperimentali, pensare ai visceri-serbatoio di plasma. Ricordiamo qui, per rimanere nei limiti che ci siamo proposti, la

pletora plasmatica dimostrata *a)* nelle anemie croniche gravi (specialmente del tipo secondario a basso valore globulare); *b)* nelle leucemie e nelle epatosplenomegalie croniche di tipo produttivo in senso lato; *c)* nelle malattie infettive acute, la polmonite e la malaria; *d)* nelle sierositi e nelle cardiopatie di tipo aortico.

In complesso si tratta di stati anemici e non anemici con associazione morbosa frequente da parte dei visceri ipocondriaci ed in parte dei quali dobbiamo tenere conto del dinamismo circolatorio che ha così grande importanza negli scambi tra sangue e tessuti e nella composizione del sangue stesso. Si tratta però di morbi non accompagnati da ipertensione: solo la nefrite si discosta come fatto patologico unito ad ipertensione arteriosa dal gruppo sopra detto ed in essa troviamo alti gradi di pletora plasmatica. Bisogna però non dimenticare l'anemia vera nefritica che molte volte si aggiunge alla tossicosi renale nel rendere più cospicuo il grado di iperplasmia.

La fisiopatologia della massa plasmatica, in opposizione a quella della massa globulare è rimasta fino ad oggi poco conosciuta nella sua essenza pur essendo ricca di varietà e di interesse per fenomeni attivi e mutamenti spontanei o provocati. Tra questi ultimi troviamo le risposte del volume di plasma circolante all'ormone surrenale nelle esperienze di Greppi e Parino, come quelle che più ci interessano per il problema contingente dell'ipertensione arteriosa.Secondo quanto dice il Greppi il fegato è l'organo principale per il ricambio e la composizione del contenuto idro-proteico del sangue, in parallelismo di valore col rene, che funziona da emuntorio idro-salino.

La dimostrata esattezza del concetto di « *pletora plasmatica* » nel campo della fisiologia degli scambi idro-salini è di importanza notevole perchè ci ha obbligati a lasciar cadere l'idea classica dell'idremia e a confermare ed accettare la nozione della partecipazione attiva della massa sanguigna totale al ricambio dell'acqua.

Riprendiamo ora, chiusa la parentesi e come conclusione a questa prima parte delle nostre ricerche, l'esame dei valori da noi ottenuti per il gruppo omogeneo degli ipertesi, già dapprima considerato.

È quello più interessante e per l'uniforme fisionomia dell'aspetto ematologico e per i raffronti che permette, anzi che suggerisce, con uno stato sperimentale quale quello più noto e studiato dell'uomo dopo l'iniezione di adrenalina sotto cute. Confrontiamo anzitutto i valori per l'uomo normale di 60 kg e quelli ottenuti per l'iperteso medio del medesimo peso: il « plus » della massa totale di quest'ultimo è uguale a cc. 690 (1,10 % del peso del corpo) e pari al 15,33 % della massa normale (cc. 5190 — 8,60 % — invece di cc. 4500, 7,50 %). Il « plus » del plasma è uguale a cc. 514 e pari al 21,10 % del plasma normale (cc. 2944 — 4,9 % — invece di cc. 2430, 4,05 %); il « plus » dei globuli è uguale a cc. 176 e pari all'8,50 % dei globuli normali (cc. 2246 3,74 %, invece di cc. 2070, 3,45 %).

Il grado della pletora è modesto: piuttosto si potrebbe definirlo come subpletorico; l'importanza di questo comportamento sanguigno è quello di essere una pletora vera plasmatica, fatto più importante numericamente, e globulare, meno cospicua. Questa fisionomia accosta già la figura dell'iperteso a quella dell'individuo pletorico tipo Gaisböck: si sarebbe tentati di

pensare ad una semplice diversità di grado, pur con le riserve per la disparità di relazione tra la massa di sangue e la pressione. Poichè questo fatto è ormai dimostrato, viene spontaneo il domandarci se la pletora non sia un episodio nel corso dell'ipertensione, non sia una reazione secondaria del sangue all'ipertensione stessa o forse meglio alla causa che l'ha provocata. In base a tale concezione, che ci sembra anche la più vicina al vero, è pure inutile ricorrere alla spiegazione del Parkes Weber sull'ufficio della pletora come alleviatrice dei dannosi effetti dell'ipertensione. A noi pare che tale ufficio sia completamente da scartare e che si debba piuttosto pensare al fatto contrario.

Abbiamo accennato più sopra al confronto tra uomo adrenalinizzato ed iperteso. Consideriamo ora quest'ultimo come individuo patologicamente portato ad uno stato simpatico-surrenale con arteriospasmo dominante nel territorio degli splancnici e teniamo presenti d'altra parte le caratteristiche cliniche dell'uomo sottoposto all'azione ormai classica dell'ormone midollare-surrenale: in questo uno stato di pletora vera acuta con ipertensione, in quello uno stato di ipertensione cronica con pletora vera plasmatica e globulare. Il confronto e l'accostamento non potrebbero essere più istruttivi e pieni di significato, dimostrando così l'identità di reazioni, e fors'anco della causa di queste, tra i due individui. Riconosciamo alla pletora globulare i rapporti con la splenocontrazione, sebbene aumenti effettivi della massa globulare molto superiori al contenuto sanguigno di una milza di volume normale, abbiano fatto accettare l'idea dell'attiva partecipazione della circolazione porta-sovraepatica all'immissione della massa globulare in circolo non dimenticando anche l'azione mobilizzatrice dell'adrenalina sul midollo osseo (globuli rossi giovani in circolo).

Per la pletora plasmatica — fatto più nuovo ed ancora degno di studio approfondito — si deve ammettere una distribuzione varia del plasma, fra parte circolante e parte estranea al circolo, quest'ultima mobilizzabile verso la circolazione generale da stimoli agenti sopra i vari organi e i differenti tessuti. Conosciamo l'importanza del fegato come viscere regolatore della circolazione portale ed in genere delle riserve di acqua dell'organismo e la importanza ancora dei liquidi interstiziali nonchè dello stato di imbibizione dei parenchimi: gli studi fatti finora a proposito dell'adrenalina riconoscono la funzione del fegato nella regolazione attiva del sistema venoso sovraepatico e nella mobilizzazione dei proteidi e dei lipoidi verso il circolo.

Globuli e plasma — e per essi i visceri più direttamente partecipanti alla loro regolazione — rispondono all'adrenalina, come è logico pensare, in modo più cospicuo quanto più è ricca la loro provvista estranea al circolo. A questo proposito non è inutile ricordare la inversa risposta della massa sanguigna dell'iperteso all'adrenalina: nella grande maggioranza dei casi diminuzione della massa stessa per contemporanea ipoplasmia ed ipoglobulia rispetto ai valori di partenza. L'individuo iperteso dunque reagisce come se avesse esaurito tutte le sue riserve e fosse già in permanente adrenalinizzazione: è dunque un malato in cui il farmaco non trova l'« ubi consistam » per esplicare la sua azione, quasi che lo stato patologico da tempo instauratosi avesse già agito in modo da togliere ogni possibilità di risposta positiva al dinamismo farmacologico dell'increto surrenale.

Contegno e reazioni dell'uomo normale con vivace risposta all'adrenalina e fisionomia ematologico-volumetrica dell'iperteso quindi praticamente si equivalgono ed il confronto da noi fatto non ci sembra privo di interesse se teniamo conto della sua importanza per la comprensione dei problemi di fisiopatologia annessi alla questione sempre viva e ricca di problemi dell'ipertensione arteriosa.

Le ricerche ematologiche ed il ricambio emoglobinico.

Le ricerche ematologiche di cui diamo relazione in questa seconda parte del lavoro, unitamente al ricambio emoglobinico, costituiscono una serie interessante di indagini, che valgono ad integrare ed a rendere più complete, come vedremo, quelle sulla massa di sangue testè riferite. Si impongono anche le esclusioni già fatte nelle pagine precedenti: unico scopo è di poter togliere dal quadro generale quei casi i cui dati si allontanano dalla media, e quindi di costituire pure per tale serie di valori un gruppo omogeneo, pari a quello dapprima illustrato. Degli ammalati per così dire esclusi offriremo più avanti notizia onde dare anche di questi una visione completa.

Qualche considerazione alla tabella solo per far osservare come nella notazione del metodo di Simmel abbiamo adottato i tre valori dei globuli, minimo, medio e massimo resistenti, secondo i concetti e le idee già esposti da uno di noi in collaborazione con Greppi (21). Questa notazione ci è parsa più semplice ed inoltre ben corrispondente ai fini della pratica. Facciamo osservare a questo proposito come tale nostro procedimento, ben spiegato inoltre nel lavoro citato, espone con tre cifre quanto ci interessa sapere sulla resistenza globulare dei nostri ammalati. I globuli minimo-medio-massimo-resistenti esprimeranno, secondo i concetti già espressi, i globuli che per le loro situazioni di ciclo biologico si trovano nelle varie condizioni di maggiore e minore resistenza agli agenti lesivi.

I valori del bilinogeno fecale sono sempre stati determinati due volte su gruppi di tre giorni, ed i valori esposti costituiscono la media delle varie determinazioni. L'indice emolitico è stato calcolato con la formula fornita dal Greppi nel suo lavoro sui valori normali del ricambio emoglobinico.

I conteggi dei globuli e le determinazioni dell'emoglobina sono stati fatti nel medesimo giorno della determinazione della massa di sangue onde avere in ogni caso risultati confrontabili ed univoci. Per le altre tecniche ci siamo attenuti alle modalità ormai in uso da molti anni nella nostra Scuola e sempre con la più scrupolosa unità di procedimento, per la quale rimandiamo al lavoro di Scotti Douglas (41).

Un primo sguardo alla tabella fa apprezzare le notevoli differenze nei vari valori tra un ammalato e l'altro; così per citare il solo esempio dell'emoglobina il divario sta tra 73 (caso 12) e 105 (caso 18): di fronte ad uno stato di appena normalità sta quello della pletora di pigmento, dipendente a sua volta da una pletora globulare.

La quantità totale di emoglobina che rappresenta la provvista di pigmento di cui può disporre l'organismo varia pure entro limiti assai vasti gr. 355 e 1342, documentando in modo ancora più palese le opposte condizioni di normalità e di pletora.

Numero d'ordine	Peso in kg.	Emoglobina			Globuli rossi	Valor globulare	Indice volumetrico	Diametro medio in μ	Volume medio in μ^3	Resistenza osmotica			Ricambio emoglobinico		
		Sahli	Quantità totale in gr.	% sul peso						minimo resistenti	medio resistenti	massimo resistenti	Urobilina	Bilinogeno mgr.	Indice emolitico
1	77.—	102	968	1.25	5.64	0.91	0.92	7.78	84.2	27.31	71 28	1.41	1:3	153	1.23
2	88.—	94	924	1.05	4.61	1.02	1.03	8.03	95.4	33.19	54.45	12.36	1:2	134	1.65
3	58.—	85	461	0.79	3.72	1.14	1.24	—	113.—	12.09	82.79	5.19	1:2	211	2.31
4	58.—	85	684	1.17	5.10	0 83	0.99	7.76	90.—	22.36	76.47	11.17	1:4	251	1.42
5	83.5	95	993	1.20	5.10	0.93	0.94	8.10	87.2	26.28	65.72	8.—	1:1	298	2.17
6	66.—	84	660	1.—	4.78	0.89	1.08	—	100.—	3.70	94.—	2.30	1:2	170	1.76
7	52.—	80	624	1.20	4.27	0.95	1.21	—	103.—	12.64	87.01	2.35	1:4	145	2.04
8	74.—	94	1.188	1.60	5.24	0.90	1.16	—	104.—	13.—	86.64	0.36	1:3	221	2.63
9	67.8	90	702	1.03	4.44	1 02	1.20	—	111.—	17.20	81.—	1.80	1:1	286	2.40
10	68.—	90	692	1.01	4.41	1.02	0.96	7.94	89.—	15.90	80.70	3.40	1:1	174	0.93
11	67.—	85	663	0.98	4.33	0.93	1.—	—	96.—	24.48	75 28	0.24	1:2	125	1.27
12	68.4	73	588	0.85	4.01	0 91	1.08	7.84	99.—	23.—	60 65	10.25	1:1	120	1.39
13	49.—	89	634	1.29	4.99	0.90	1.10	—	101.—	25.25	64.11	10.63	1:2	113	1.50
14	60.—	80	512	0.85	5.39	0.74	0.82	7.99	75.5	3.90	94.81	1.29	1:2	186	3.20
15	64.5	75	488	0.75	4.25	0.89	1.26	—	117.—	55.64	39.74	4.62	1:1	69	0.81
16	45.3	95	915	2.20	4.48	1.07	0.98	7.85	90.—	4.50	84.65	10.85	1:4	171	2.28
17	55.2	75	839	1.52	3.55	1.07	1.08	8.23	100.—	2.50	58.80	38.70	1:2	140	1.68
18	76.—	105	1.342	1.76	5.34	0.98	0.84	7.89	77.—	5.94	77.89	16.17	1:2	109	0.79
19	41.2	86	539	1.31	4.61	0.93	1.—	—	103.—	—	—	—	—	—	—
20	40.7	86	573	1.40	4.61	0.93	1.—	—	81.—	—	—	—	—	—	—
21	41.5	81	505	1.23	4.89	0.84	0.84	7.47	77.—	34.60	65.40	—	1:2	148	2.07
22	50.—	90	575	1.15	4.70	0.96	0.90	8.07	82.—	16.20	78.50	5.30	1:2	120	1.55
23	45.—	80	436	0.96	4.20	0.90	1.16	—	104.—	13.69	80.61	6.70	1:2	106	1.70
24	35.—	79	355	1.00	4.03	1.—	1.—	—	90.—	—	85.46	14.54	1:3	196	4.17
25	63.4	92	837	1.32	4.60	1.—	1.10	8.01	102.—	11.04	81.23	7.73	1:4	105	1.04
Medie	56.—	87	705	1.17	4.65	0.93	1.09	7.95	93.—	17.82	74.56	7.62	1:2	163	1.79

Note. — I primi 9 casi sono maschi; gli altri 16 femmine. I valori normali sono: Hb. 100; provvista di pigmento gr. 700 circa (1 %); glob. rossi 5.000.000; val. glob. 1; indice volumetrico 1; diametro medio 8,10 micron; volume medio 92 micron cubi; globuli minimo-resistenti 6,4 %; id. medio-resist. 83,4 %; id. massimo-resist. 10,2 %; urobilina 1:2; bilinogeno mgr. 120 *pro die;* indice emolitico 1.

Anche la percentuale della quantità dell'emoglobina rispetto al peso è superiore ad 1 nella maggior parte dei casi, e la media rispecchia (vedi tabella) fedelmente questo stato di pletora pigmentaria, invero modesto come del pari modesta è la pletora della massa di sangue.

Fanno eccezione a questo riguardo i dati della resistenza osmotica delle emazie e quelli del ricambio emoglobinico, che accentuano per il primo il quasi costante aumento dei globuli rossi minimo-resistenti e per il secondo le forti quantità di bilinogeno emesse giornalmente e l'alto indice emolitico, testimonio di un vivace ritmo di distruzione del patrimonio pigmentario.

Si impongono pure per questi valori accostamenti ed accorgimenti varii, usando nel confronto anche di quelle esclusioni che ci hanno condotto alla costituzione di un gruppo uniforme per le masse di sangue.

In sostanza è la fisionomia ematologica di questo gruppo che più ci interessa come di quello dotato di maggiore unità di assieme e di più vivo interesse. Perciò di esso avremo una fisionomia di assieme più completa, integrando, come facciamo i dati della massa di sangue con quelli delle ricerche di più schietto tipo ematologico.

Abbiamo già detto prima del caso (vedi pag. 11) riguardante una anemia profonda secondaria ad una precoce complicanza renale in un'ipertensione arteriosa autonoma ad evoluzione arteriosclerotica. In questo caso l'anemia è accompagnata da iperemolisi (mmg. 68 di bilinogeno fecale pro die.

L'indice emolitico (1,88) e l'esame del volume medio (80 micron^3) del globulo rosso può dare ragione anche della bassa percentuale del volume relativo (24,7 %) e di quello assoluto (cc. 790; 1,63 % del peso) della massa globulare. In questo caso i valori della resistenza osmotica segnavano una modica diminuzione della percentuale dei globuli massimo resistenti a favore dei medio resistenti. Un aspetto differente invece rivestiva un'altra ammalata, donna di 71 anni fortemente ipertesa (245-145) fattasi ricoverare in Ospedale per epistassi continue e prolungate che l'avevano ridotta a 40 di emoglobina. I globuli rossi erano scesi a 2.080.000 (valore globulare = 1); in questo caso osserviamo un volume medio aumentato (106 micron^3), che ci riporta col pensiero alla macrocitosi rigenerativa di Gamma: però la mancanza della formula eritrocitometrica ci impedisce di essere precisi in proposito.

Fatto interessante ambedue le frazioni dei minimo e dei massimo resistenti erano aumentate e di queste avrebbe eventualmente avuto ragione la presenza di anisocitosi spiccata (macro e microcitosi), fatto che data l'anemia aveva forti probabilità di esistenza.

Un gruppo interessante è quello dei diabetici di cui abbiamo già detto a proposito della massa; i diabetici da noi osservati sono cinque (casi 10, 11, 18, 5, 9). La fisionomia loro è quanto mai disparata, anche sopratutto per quello che dovrebbe essere secondo Levi (29) il fatto caratteristico per il ricambio emoglobinico di questi ammalati, e cioè un netto grado di ipobilinia assoluta e relativa, con indice emolitico inferire all'unità. È ben vero che il Levi parla di pazienti senza complicanze, ma è anche palese che nel gruppo da noi considerato la medesima complicanza avrebbe dovuto causare una deviazione o in un senso o nell'altro, ma dello stesso tipo, invece nulla di tutto ciò.

L'Hb. (90, 85, 105, 95, 90) è decisamente verso i valori normali alti, e così pure la quantità totale di pigmento, gr. 692 (1,01 % sul peso); gr. 663 (0,99 %); gr. 1342 (1,76 %); gr. 993 (1,18 %); gr. 702 (1,03 %), rimane nei limiti normali tranne che per il caso 18, il quale per altro aveva una massa molto elevata (10,8 %, plasma 6,30 %). I globuli rossi sempre nel caso 18, furono 5.340.000, negli altri mostrarono oscillazioni discrete, così pure le caratteristiche fisiche dei globuli:

valore globulare tra	0,93 e	1,02	
indice volumetrico tra	0,83 e	1,20	
il diametro medio tra	7,89 e	8,10	micron
il volume medio tra	77	e 111	micron cubi.

Nei confronti tra queste caratteristiche e la resistenza, troviamo nel caso 18 accanto alla microcitosi (vera) anche un notevole aumento dei globuli massimo-resistenti; mentre il minimo numero di questi ultimi presenta il caso 9 con volume medio uguale a 111 micron^3 (I. col. = 1,20); nel caso 5 con diametro e volume normale abbiamo invece la più forte percentuale di minimo resistenti (26, 28 %).

Nei riguardi del ricambio emoglobinico riconosciamo 1 valore minore della norma; 1 normale e 3 superiori: questo comportamento è oscuro nel suo determinismo ed in parte contrastante con i reperti di Levi. Dei tre superiori, due avevano indice emolitico pari a 2,17 e a 4,40 quindi assolutamente al di fuori di ogni errore probabile del metodo. L'urobilinuria variò sempre tra 1:1 e 1:2. Prendiamo da ultimo, prima di tracciare il quadro d'assieme dell'iperteso autonomo da noi studiato, in esame i due malati nei quali la diagnosi clinica, sia per i ricordi anamnestici, che per l'impronta clinica biochimica-umorale, fu potuta porre la diagnosi di glomerulo-nefrite (tossi infettiva) cronica. Nel primo dei due, donna di 39 anni vi è un lieve grado di anemia (Hb = 76 %; Hb totale grammi 580 = 0,93 % del peso) non certo del grado stesso della lesione renale che portò a morte l'ammalata un mese dopo l'uscita dall'Ospedale (agosto 1932). L'alto indice volumetrico (1,11) si accorda bene col diametro medio (micron 8,47) e col volume medio (micron^3 105); questi dati sono poi da porsi in relazione con la percentuale alta dei globuli minimo resistenti, 17,20 % (invece del normale 6,4 %) fatti che concordano con quanto ha già scritto Scotti Douglas (41). La cospicua emolisi è documentata dai forti valori del bilinogeno *pro die* (mgr. 241 ed indice emolitico di 2,96).

Nell'altro ammalato in condizioni generali assai migliori esisteva una condizione ematologica che più si avvicinava alla norma; però v'era scomparsa dei globuli massimo resistenti ed emolisi accentuata (bilinogeno mgr. 148; indice emolitico 1,45).

Fatta così una descrizione alquanto particolareggiata dei casi che più si staccano dall'insieme studiato, ci piace qui tratteggiare un quadro sintetico più che analitico, comprensivo più che minutamente descrittivo, delle caratteristiche ematologiche degli ammalati che formano il gruppo omogeneo di 25, da noi riuniti nella tabella II. Già il Greppi, nella sua relazione facendo menzione delle nostre ricerche diceva che noi in accordo con Reggiani ed altri, avevamo potuto dimostrare la tendenza ad uno stato pletorico

vero e proprio (cioè plasmatico e globulare) con vivace ricambio dell'emoglobina.

Abbiamo già detto dei valori estremi dell'emoglobina da 73 a 105; la media, 87, rispecchia uno stato di quasi normalità, che viene raggiunta con l'aumento della massa; infatti la quantità totale media di pigmento — tra i valori di gr. 1342 e 436 — è uguale all'1,17 % del peso, valore che è anzi prossimo, benchè nettamente superiore, a quello normale (1 %). Ecco dunque confermato per altra via e con altro metodo lo stato di pletora, che abbiamo detto proprio dei malati nostri: modesto ma completo; la nozione di pletora pigmentaria che possiamo trarre dai dati suesposti, ne aggiunge un altro — quello pigmentario — alla fisionomia di tale pletora. I globuli rossi stanno tra le cifre estreme di 5.640.000 e 3.550.000: la media però (4.650.000) non raggiunge il numero che noi siamo soliti considerare come normale, ma ne è alquanto al di sotto. Questa cifra non nuoce affatto, come potrebbe sembrare a prima vista, alla concezione dello stato pletorico che deve essere immaginato raggiunto con aumento della massa. Una considerazione su questa può suggerire forse la spiegazione del numero inferiore alla norma dei globuli rossi; ed è precisamente la constatazione della prevalenza della pletora plasmatica su quella globulare, con conseguente diluizione degli eritrociti. Il valore globulare (media 0,93; estremi 1,14 e 0,74) dimostra una normale provvista di emoglobina del globulo, che si accorda bene anche con i dati precedenti. Interessanti sono i valori del diametro e del volume medio. In genere abbiamo trovato, nei casi in cui le due cifre sono state determinate parallelamente, una buona concordanza (salvo che per il caso 14): le cellule rosse sono quindi di forma normale con rapporti reciproci tra diametro e volume del tutto regolari.

Le due medie, micron 7,95 e micron^3 93 sono la fedele espressione di questo stato di cose.

Dati assai interessanti sono quelli della resistenza osmotica dei globuli rossi: notiamo nella grande maggioranza dei casi (17-68 %) una percentuale accentuata, talvolta in modo nettissimo, dei globuli minimo-resistenti; per contro in quindici casi (60 %) i massimo-resistenti sono fortemente diminuiti.

Abbiamo ricercato in quale relazione fosse questo stato, che in complesso si può chiamare di minore resistenza osmotica, con le due caratteristiche fisiche dei globuli: diametro e volume; su questa relazione già uno di noi ha insistito in altre pubblicazioni, ed è già stata dimostrata evidentissima per il caso particolare, microcitosi vera ed aumento di resistenza. Essa si avvera per la serie presente di ricerche solo in modo parziale: accanto a volumi globulari chiaramente al di sopra della norma troviamo forti percentuali di globuli minimo-resistenti, solo in rari casi troviamo confermata la nostra precedente affermazione. Questo non infirma in nessun modo quanto già è stato detto: non dobbiamo dimenticare che la malattia ipertensiva può avere modificate intimamente e profondamente le condizioni di habitat che danno ragione del fatto anomalo riscontrato.

Da ultimo i dati relativi all'emolisi, specialmente i valori del bilinogeno e l'indice emolitico, accentuano in palese dimostrazione la caratteristica fisionomia di vivace ricambio emoglobinico di questi malati, in stretta connessione con il loro stato pletorico. La cifra di mgr. 163 di bilinogeno *pro*

die (tra 298 e 69) di un terzo superiore alla norma (mgr. 120, calcolati per 100 di Hb e per una massa normale) e l'indice emolitico 1,79 (tra 4,17 e 0,79) obbiettivano il celere ritmo di distruzione del patrimonio pigmentario; d'altra parte i valori dell'emoglobina e dei globuli rossi, in complesso normali, testimoniano che di fronte alla vivace emocateresi sta anche una florida emopoiesi.

L'esame accurato dei nostri 25 casi ci permette di tracciare ora una precisa fisionomia media dello stato ematologico di questi ammalati, che pui riportiamo per disteso:

Età 56 anni. Peso kg. 60.
Hb 87. Glob. rossi 4.650.000. Globuli bianchi 43,3 %.
Diametro medio micron 7,95. Volume medio micron cubi 93.
Valore globulare 0,92. Indice volumetrico 1,09.
Plasma totale cc. 2944 (4,9 %.
Globuli totali cc. 2246 (3,7 %).
Massa totale cc. 5190 (8,6 %).
La provvista di emoglobina resta così fissata in gr. 705 (1,17 %).
Resistenza osmotica (Simmel):
Minimo-resistenti 17,82.
Medio-resistenti 74,56 %.
Massimo-resistenti 7,62 %.
Urobilinuria in media circa 1:2.
Bilinogeno mgr. 163 pro die.
Indice emolitico 1,79.

Questo ultimo fatto conferma il concetto di vivace ricambio dell'Hb in tali ammalati, concetto che in unione alle alterazioni della resistenza osmotica ed allo stato pletorico forma la triade ematologica più interessante che le nostre ricerche hanno posto in evidenza.

Commento e Conclusioni.

Le nostre ricerche si sono svolte di proposito su ammalati ricoverati in Clinica, onde potere avere di essi uno studio completo sia clinico che di laboratorio: la diagnosi infatti di ipertensione autonoma è il frutto di una serie di indagini, opera di molti, ed è difficile al di fuori dell'ambiente organizzato valersi di ogni ausilio diagnostico. Naturalmente le ricerche vanno limitate ai casi meno compromessi, in modo del tutto particolare a quelli esenti da uno stato di anemico più o meno marcato, da spiccato screzio renale oppure da evidenti note di tossicosi renale, da fenomeni di deficienza circolatoria in atto, cioè da tutti quei fattori evolutivi o complicanti lo stato ipertensivo e capaci di intaccare la provvista globulare. Al lato opposto delle anemie vanno scartati anche quei casi di pletora vera con ipertensione (tipo Gaisböck); perchè l'alto grado del fenomeno li allontana troppo dalla pletora vera degli ipertesi comuni che è di modico grado, anche se questa è definita tenendo conto della massa calcolata secondo i valori di Buccianti e Levi per il rapporto plasma-globuli.

È merito sovratutto delle Scuole italiane di Clinica medica, da quella di De Giovanni sino a quelle di Castellino, di Viola e di Pende, scuole costituzionalistiche, e biotipologiche, se l'habitus, già dai vecchi medici chiamato

pletorico e con linguaggio forse un po' troppo finalistico « apoplettico », ha assunto oggi nuova dignità di fenomeno clinico, corredato, come è stato, da numerosi caratteri biochimici e funzionali, che servono non solamente alla sua completa definizione morfologica ma anche a quella dell'orientamento morboso.

Anche il Greppi è ritornato su questo punto nella sua recente Relazione al Congresso di Medicina Interna: senza dubbio l'insieme di quei caratteri offre un'impronta simpatica a tipo adrenalinico e qui veramente possiamo dire surrenale per ciò che si riporta all'abito ed al temperamento. Qui troviamo già accennate tutte le note che abbiamo passate in esame nel quadro dell'ipertensione pura giovanile e potremmo ripetere in buona parte — astraendo dal fatto dell'ipertensione in atto — il parallelo fra l'individuo così costituito e l'individuo portato ad arte, mercè l'iniezione di adrenalina, ad un'esaltazione del proprio tono simpatico. In fondo molti dei caratteri vasoneurotici di O. Müller ritornano all'abito pletorico ed iperstenico di questo tipo ed infatti si inquadrano con le nozioni direttamente raccolte nel campo degli ipertesi sul volume, la composizione ed il metabolismo del sangue ».

A queste ultime ricerche noi abbiamo portato contributo di fatti ben vagliati ed accuratamente studiati e siamo giunti a confermare in un numero non ristretto di casi l'abito pletorico, non eccessivo per entità numerica, ma bene definito ed avente la sua espressione nei valori della massa di sangue, che ci permettono di usare l'appellativo di pletora vera e di insistere sull'analogia dell'individuo adrenalizzato anche per il tipo della pletora stessa con la prevalenza del plasma sui globuli.

La connessione ideale tra individuo iperteso pletorico ed individuo adrenalinizzato non potrebbe essere perciò più evidente nè più interessante: oltre all'interesse clinico ve n'è uno anche fisiopatologico di grande e prevalente importanza. L'occostamento porta naturalmente per l'iperteso all'illazione di uno stato simpatico-surrenale costituito e permanente. A rafforzare questo nostro concetto stanno anche le ricerche di Bettoni e Deleonardi sulle reazioni della massa di sangue degli iperesi all'adrenalina. Altrettanto possiamo dire almeno per i casi che ci riguardano, e con la riserva della non contemporaneità delle ricerche, degli studi dei medesimi autori sulle reazioni farmacodinamiche negli stessi ammalati affetti da ipertensione arteriosa: di 14 esaminati, 8 hanno offerto reazioni all'adrenalina di spiccato tipo vagale, reazioni cioè paradosse al farmaco, quasi che già duratura per effetto dello squilibrio neuro-umorale fosse la saturazione dell'organismo con l'increto surrenale onde un nuovo apporto artificiale dell'increto stesso provocherebbe una reazione di tipo inverso.

Questa nostra idea è anche suffragata dai reperti di Bettoni e Deleonardi che riscontrarono il tipo vagale di reazione negli ipertesi permanenti mentre in quelli labili (cioè ancora nella fase iniziale o preparatoria dello squilibrio) la reazione è più spesso di tipo simpatico.

Individui pletorici dunque con netta impronta simpatico-adrenalinica ed atteggiamento della massa che richiama quello dell'uomo adrenalinizzato ad arte.

A questo quadro dà nuovo colore e completezza lo studio delle caratteristiche ematologiche e del ricambio emoglobinico. La provvista di pigmento

risulta di poco superiore a quella normale per il peso anche con l'85 % all'emometro: il compenso è effettuato dalla massa maggiore. Il fatto più interessante è l'aumento dei globuli minimo-resistenti accanto alla diminuzione dei massimo-resistenti ed infine gli alti valori di bilina fecale *pro die* attestano la vivacità del ricambio emoglobinico denunciato anche dall'indice emolitico elevato a più di una volta e mezzo il normale.

Così la fisionamia biochimico-funzionale dell'ipertensione ha avuto un nuovo lato completato, e questo in unione alle ricerche compiute dagli altri Colleghi in Clinica serve a definire nel modo più soddisfacente quel complesso stato a molteplici determinanti che è l'espressione della malattia ipertensiva.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno studiato la massa di sangue e la crasi sanguigna nell'ipertensione arteriosa, per osservarne le variazioni ed i singoli comportamenti. I metodi usati (Rosso Congo, Simmel, Terwen, sono quelli ormai in uso nella Clinica Medica di Milano per la massa di sangue, la resistenza osmotica ed il ricambio emoglobinico. Il risultato più interessante è l'obbiettivazione di uno stato di pletora vera (plasmatica o globulare) con vivace ricambio dell'emoglobina. La fisionomia ematologico-volumetrica dell'iperteso viene paragonata a quella dell'uomo adrenalinizzato ad arte.

BIBLIOGRAFIA.

1. ASHE. Archives of internal medicine, vol. 44, 1929.
2. BETTONI e DELEONARDI. Minerva Medica, anno XXIII, vol. II, n. 32, 1932.
3. ID. ID. L'Ospedale Maggiore, anno 20, n. 9, sett. 1932.
4. BRANDT. Zeitsch. f. klin. Mediz., Bd. 116, H. 3-4, 1931.
5. BRANDT u. KATZ. Zeitsch. f. d. ges. exp. Mediz., Bd. 76, H. 1/2, 1931.
6. ID. ID. Ibidem., Bd. 77, H. 1/2, 1931.
7. BUCCIANTI. Policlinico (Sez. medica), 1931.
8. BUCCIANTI e LEVI. Minerva medica, anno XXIII, n. 47, 1932.
9. CIPRIANI e DOMINICI. Archivio per le scienze mediche, fasc. 2-3, 1927.
10. ERNS u. STAGELSCHMIDT. Zeitsch. f. d. ges. exp. Mediz., Bd. 73, S. 678.
11. GERIOLA. Accademia medica, numeri 1-5, 1932.
12. GREPPI. Folia clin. chim. et microsc., vol. I, fasc. II, 1926
12-bis. ID. Arch. di pat. e clin. medica, vol. IV, fasc. V, 1925.
13. ID. Archivio di pat. e clin. medica, vol. VI, fasc. VI, 1927.
14. ID. Minerva medica, anno XXI, vol. II, n. 43, 1930.
15. ID. Atti dell'Accademia medica lombard, vol. I, fasc. 5, 1931
16. ID. Relazione al XXXVIII Congresso della Società Italiana di medicina interna, Roma, 1932.
17. GREPPI e BUCCIANTI. Archivio di pat. e clin. medica, vol. IX, fasc. IV, 1930.
18. ID. ID. Minerva medica, ann. XXII, vol. I, n. 24, 1931.
19. GREPPI e PARINO. Fisiologia e medicina, anno II, n. 11. 1931.
20. GREPPI e RATTI. Cuore e circolazione, 1924.
21. GEPPI e SCOTTI DOUGLAS. Policlinico (Sez. medica), anno 38, 1931.
22. HARTWICH u. MAY. Zeitsch. f. d. ges. exp. Mediz., Bd. 51, S. 496.
23. ID. ID. Ibidem., Bd. 53, S. 677.
24. HTZENBERGER u. TÜCHFELD. Klin. Wochensch., S. 1208, 1930.
25. KAHLER. Ergebn. d. inn. Mediz. u. Kinderheilk, 25, S. 265.
26. KEIT-GERAGHTY-ROWNTREE. Arch. of intern. medicine, vol. 16, pag. 547, 1916.
27. LAUTER. Zeitsch. f. Kreislaufforschung, 21 Jahrg, H. 15, 1929.

28. Id. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Kreislaufforschung., II Tagung, 1930.
29. Levi. L'Ospedale Maggiore, anno XIX, n. 5, 1931.
30. Mies. Zeitsch. f. Kreislaufforschung, XXII Jahrg, H. 16, 1930.
31. Id. Zeitsch. f. Klin. Mediz., Bd. 120, H. 5/6, 1932.
32. Müller u. Parrisius. *Die Blutdruckkrankheit*. F. Enke, Stuttgart, 1932.
33. Nannini. Cuore e circolazione, gennaio 1932.
34. Parino. Diagnostica e tecnica di laboratorio, agosto 1931.
35. Puxeddu. Comunic. al XXXVII Congr. della Soc. it. di med. int., 1931.
36. Reggiani e Parenti. Giornale di Clinica medica, anno X, fasc. XVIII, 1929.
37. Rusznyàk. Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 158, S. 98, 1927.
38. Schmidt. Zeitsch. f. d. ges. exp. Mediz., Bd. 58, S. 276.
39. Scotti Douglas. Diagnostica e tecnica di laboratorio. settembre 1930.
40. Id. Archivio di pat. e clin. medica, vol. X, fasc. VI, agosto 1931.
41. Id. Diagnostica e tecnica di laboratorio, aprile 1932.
42. Scotti Douglas e Dondi. La clinica medica italiana, anno 62, n. 3, 1931.
43. Seyderhelm. Die medizinische Welt., n. 17, 1932.
44. Seyderhelm u. Lampe. *Abderhalden's Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden*. Abt. V. Teil 8, S. 245, 1928.
45. Id. Id. *Handbuch d. allg. Hämatologie* (Hirschfeld u. Hittmair). S. 647-734. Urban u. Schwarzenberg., 1932, Berlin u. Vien.
46. Tripodi. Cuore e circolazione, maggio 1931
47. Vercellotti. Arch. di pat. e clin med., vol. V, fasc. I, 1926
48. Wollheim. Klin. Wochensch., pag. 2134, 1927
49. Id. Zeitsch.f. klin. Mediz., Bd. 116, H. 3/4, S. 269, 1931.
50. Id. Ibidem., Bd. 108, pag. 248.
51 Wollheim u. Brandt. Deutsch. med. Wochensch., pag. 646, 1927.

III.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO RIBERI E BALDI
DELL'OSPEDALE MAGGIORE DI SAN GIOVANNI BATTISTA E DELLA CITTÀ DI TORINO

Direttore: Prof. VANZETTI.

Su l'istogenesi dell'emopoiesi extramidollare.

Considerazioni su d'un voluminoso focolaio d'emopoiesi nel tessuto adiposo retroperitoneale in a. p. p.

Dott. PINO FOLTZ, vice-direttore.

Da quanto si è, nel campo clinico ed in quello anatomico, assodato su l'anemia perniciosa progressiva, questa risulta ormai bene inquadrata nella sua rappresentazione anatomo-clinica. Se si aggiunge la brillante applicazione recente dell'organo-terapia epatica e gastrica, che getta fasci di luce altresì sulla patogenesi, si può con soddisfazione concludere che l'anemia perniciosa progressiva non è quella malattia piena di incognite e di riserve di non molti anni or sono.

L'interesse anatomo-clinico è — si può dire — concentrato sul comportamento del sistema emopoietico. Esso si mostra leso non solo negli organi normalmente deputati all'emopoiesi, e per tanto così caratteristicamente negli elementi circolanti, bensì anche in quegli organi che tale funzione hanno perduta nell'adulto.

Infatti la metaplasia mieloide della milza, quella meno frequente del fegato e l'altra — più rara ancora — delle ghiandole, sono reperti ben noti e caratteristici nel quadro anatomo isto-patologico dell'anemia perniciosa. All'infuori di questi distretti organici, per quanto da caso a caso, in misura varia compromessi, è eccezionale riscontrare focolai di rigenerazione o di metaplasia midollare. Meyer e Heineke segnalano ad esempio l'evenienza d'un accrescimento infiltrante del midollo osseo e citano un caso di a. p. p. in cui tutta la testa del femore sino al rivestimento cartilagineo era riempito completamente di tessuto midollare: e nelle costole si osservava il passaggio del tessuto midollare dalla parte ossea alla parte cartilaginea. Gli stessi AA. riferiscono su un altro caso di a. p. p. in un uomo di 26 anni, in cui lo scheletro della laringe risultava ossificato e nella cavità midollare si aveva tessuto emopoietico con megaloblasti, normoblasti, cellule bianche immature, ecc.

Reazione emopoietica del connettivo adiposo retroperitoneale, poi, in corso di anemia perniciosa progressiva, ha riscontrato e descritto Elsa Petri in un recente lavoro.

Un voluminoso focolaio eterotopico di midollo osseo, grande quanto la testa di un feto, addossato alla colonna vertebrale, all'altezza della X, XI e XII vertebra toracica, nel connettivo adiposo retroperitoneale senza alcun rapporto con i corpi vertebrali che presentavano caratteri di integrità anatomo-istologica, ho riscontrato all'autopsia di un caso di anemia perniciosa progressiva in una vecchia arteriosclerotica.

Il caso risulta particolarmente interessante non solo per la rarità del reperto anatomico per sè stesso, ed in rapporto anche alla malattia in corso, ma sopratutto perchè consente considerazioni abbastanza interessanti su la complessa e tanto discussa istogenesi della emopoiesi extramidollare.

Ed ecco in breve i dati clinici ed anatomici che riguardano una vecchia di 72 anni (D. B. Anna, da Torino).

Dalle notizie cliniche, cortesemente forniteci dai medici curanti, risulta che la paziente godette sempre ottima salute fin quasi ad un anno prima dell'attuale malattia. A quel tempo risalgono i primi sintomi della anemia, manifestatasi con senso di astenia e debolezza generale, con progressivo dimagramento, con profondo pallore della cute e delle mucose, con gravi turbe gastro-intestinali: a periodi di stipsi si alternavano periodi di diarrea profusa talvolta sanguinolenta: era pure comparsa qualche petecchia emorragica sulla cute.

La paziente riferisce che da qualche tempo è tormentata da un dolore, dapprima muto, ma che è andato sempre più accentuandosi in corrispondenza della regione sottoombellicale e precisamente 3-4 dita al di sotto dell'ombellico.

L'ammalata ricoverata all'Ospedale di S. Giovanni fu riconosciuta affetta da anemia perniciosa progressiva essenziale, come risulta dai seguenti dati emocromocitometrici:

Emometria (Sahli) 35; globuli rossi 1.500.000; globuli bianchi 3.900; piastrine 25.000; valore globulare 1,18.

L'esame microscopico del sangue dimostrò profonde alterazioni a carico degli elementi della serie emoglobinica: presenza di qualche megaloblasto, di megalociti, di normoblasti, spiccata poichilocitosi, fortissima anisocitosi, leggera policromatofilia, e basofilia: non si osservarono corpi di Jolly, nè corpi anulari di Cabot.

Tra i globuli bianchi esistevano forme cellulari immature: la formula risultò così costituita: Granulociti neutrofili 77,5 %; granulociti eosinofili 2 %; mielociti 0,25 %; metamielociti 1 %; linfociti 18 %; monociti 0,75 %; cellule di Rieder 0,25 %; cellule di Türk 0,25 %.

Un esame clinico accurato nella regione sottoombellicale non è possibile per la notevole reazione di difesa che si provoca dalle pareti addominali. Dopo qualche giorno di degenza in Ospedale la paziente venne a morire. Non fu fatta la organoterapia epatica.

L'autopsia eseguita dopo 15 ore diede questo reperto:

Cadavere in buono stato di conservazione con note di grave denutrizione; scarso il pannicolo adiposo, masse muscolari atrofiche; cute di colorito bruno-pallido; mucose pallide.

Cranio e *speco vertebrale* non aperti.

Torace: Pericardio con piccole emorragie puntiformi, disseminate irregolarmente, ma normale per lucentezza e levigatezza.

Cuore di volume e forma normali. Nell'epicardio, specie in corrispondenza della faccia anteriore si rilevano piccole emorragie in notevole numero. Il grasso sottoepicardico è abbondante. Il miocardio è di colorito rosso bruno con marezzature giallastre molto evidenti specie in corrispondenza dei muscoli papillari. L'endocardio presenta scarse emorragie puntiformi.

A carico degli apparati valvolari nulla di notevole, se si eccettua un ispessimento lieve delle semilunari dell'aorta, che per altro alla prova dell'acqua risulta continente.

Polmoni: liberi da aderenze ed aereati. La pleura presenta caratteri normali di lucentezza e trasparenza, con piccolissime emorragie puntiformi, disseminate, in scarso numero. I polmoni presentano all'apice circoscritta sclerosi ardesiaca. Alla superficie di taglio si rilevano note di enfisema nei lobi superiori e di edema ipostatico specie nei lobi inferiori.

Milza (gr. 175): di forma e configurazione normali. Capsula alquanto tesa: nella faccia diaframmatica si trovano numerosissimi rilievi biancastri, lucenti, di volume vario, fino ad un chicco di meliga, leggermente rilevati in parte confluenti, duri d'aspetto fibroso (i cosidetti fibromi capsulari). La consistenza dell'organo è diminuita. Alle superfici di taglio appare ricca di polpa, di colorito rosso chiaro, con macchie più oscure verosimilmente di emosiderina. La polpa è trattenuta da una fine trama connettivale ben evidente.

Reni di volume e forma pressochè in limiti normali, del peso di gr. 130-140. La consistenza è aumentata. La capsula non si svolge che con una certa difficoltà, trascinando qualche frustolo di sostanza renale. La superficie esterna dell'organo presenta qua e là qualche rientramento specialmente in corrispondenza del margine convesso. All'ilo l'arteria è beante ed alquanto ispessita. Al taglio si rileva anemia della sostanza renale, aumento del grasso dei bacinetti; la distinzione delle due sostanze risulta poco netta.

Fegato (gr. 1290) diminuito di volume, ma aumentato leggermente di consistenza: l'periepate liscio e trasparente. Alla superficie di taglio il parenchima si presenta anemico su di uno sfondo color ruggine per emosiderosi. La struttura acinosa è poco distinta e confusa.

Vie biliari pervie.

Lo *stomaco* presenta la mucosa notevolmente assottigliata, cosparsa di emorragie, con piccolissime erosioni interessanti la mucosa.

L'*intestino* presenta pure la mucosa molto sottile e delle emorragie sottomucose.

In corrispondenza della colonna vertebrale e precisamente delle ultime vertebre toraciche si rileva la presenza di una massa della grandezza approssimativa quasi della testa di un feto che fa prominenza anteriormente per uno spessore di circa 6 cm. ricoprendo i corpi delle vertebre X, XI e XII e si estende anche lateralmente per un diametro complessivo di circa 10 cm. Tale massa, ricoperta dal peritoneo parietale, con caratteri normali di trasparenza e lucentezza, ha una consistenza molle, quasi encefaloide, non ha limiti netti, nè appare provvista di una capsula, ha un colorito variegato, perchè zone più estese grigio-rosee si alternano a zone di un colorito rosso cupo. Nessun rapporto, ad un attento esame macroscopico, essa ha con i corpi vertebrali che ne sono ricoperti, tanto che si può facilmente isolare dalle vertebre sottostanti, integre. In tagli eseguiti a tutto spessore si confermano i caratteri su descritti d'aspetto, di consistenza e di colorito. Le parti grigio-rosee sono alquanto estese e diffuse ma si alternano con altre limitate di infiltrazione emorragica. Il tessuto, che ha l'apparenza di midollo osseo, non ha limiti netti, ma presenta contorni sfumati; tratti di esso si spingono nel tessuto adiposo irregolarmente.

Vengono prelevati dal cadavere le vertebre corrispondenti (IX, X, XI e XII toraciche) che ad un esame macroscopico non presentano nulla di particolare da rilevare. I corpi vertebrali tagliati trasversalmente mostrano un midollo rosso di aspetto di gelatina di lampone. Del resto tale carattere del tessuto midollare si rileva anche nel midollo delle ossa lunghe che appare molto abbondante.

Le *linfoghiandole* lombo-aortiche sono piccole: al taglio si presentano di un colorito roseo con piccoli focolai puntiformi emorragici.

Organi genitali: nulla di particolare.

Gli *organi del collo* presentano nulla di rilevante. L'*aorta* ha note di arteriosclerosi generalizzata e grave.

Diagnosi anatomica. — Degenerazione grassa circoscritta del miocardio (cuore tigrato). Sclerosi ardesiaca subcorticale degli apici polmonari. Enfisema ed edema dei polmoni. Emorragie multiple puntiformi delle sierose. Emosiderosi della milza. Fegato in degenerazione torbido-grassa con emosiderosi. Reni arteriosclerotici. Atrofia della mucosa gastro-intestinale. Arteriosclerosi generalizzata. Probabile focolaio di midollo osseo eterotopico in corrispondenza delle ultime vertebre toraciche.

Anemia perniciosa progressiva essenziale in arteriosclerotica con voluminoso nodo di probabile emopoiesi extramidollare.

Questa diagnosi di probabilità posta al tavolo anatomico, ebbe conferma da un primo esame microscopico sugli strisci eseguiti dalle zone grigio-rosee, già rilevate nel focolaio descritto. In tali preparati, opportunamente colorati, si rilevarono in numero notevole la presenza di cellule mature ed immature della serie emoglobinica e della serie granulocitica, nonchè numerose forme indifferenti.

Le sezioni di frammenti prelevati in numerosi punti della massa rilevata, inclusi in paraffina ed in celloidina, vengono colorati oltre che coi metodi comuni, con quelli elettivi per il tessuto emopoietico e cioè May-Grünwald-Giemsa, miscela di Schridde, miscela Dominici, Schridde-Giemsa, ecc.

L'esame istologico a modico ingrandimento (colorazione con ematossina Carazzi-eosina; ematossilina ferriva-Van Gieson; litiocarminio di Orth-Weigert per le fibre elastiche; litiocarminio-miscela Mallory Löwenstein); ne rivela la seguente struttura: l'impalcatura del focolaio risulta costituita da tralci di tessuto fibro-elastico più o meno esteso, tra i quali si distende una tela areolare le cui maglie sono costituite da fibrille connettive. Tra gli spazi di questo fine reticolo, si annidano, a zone più o meno estese, delle

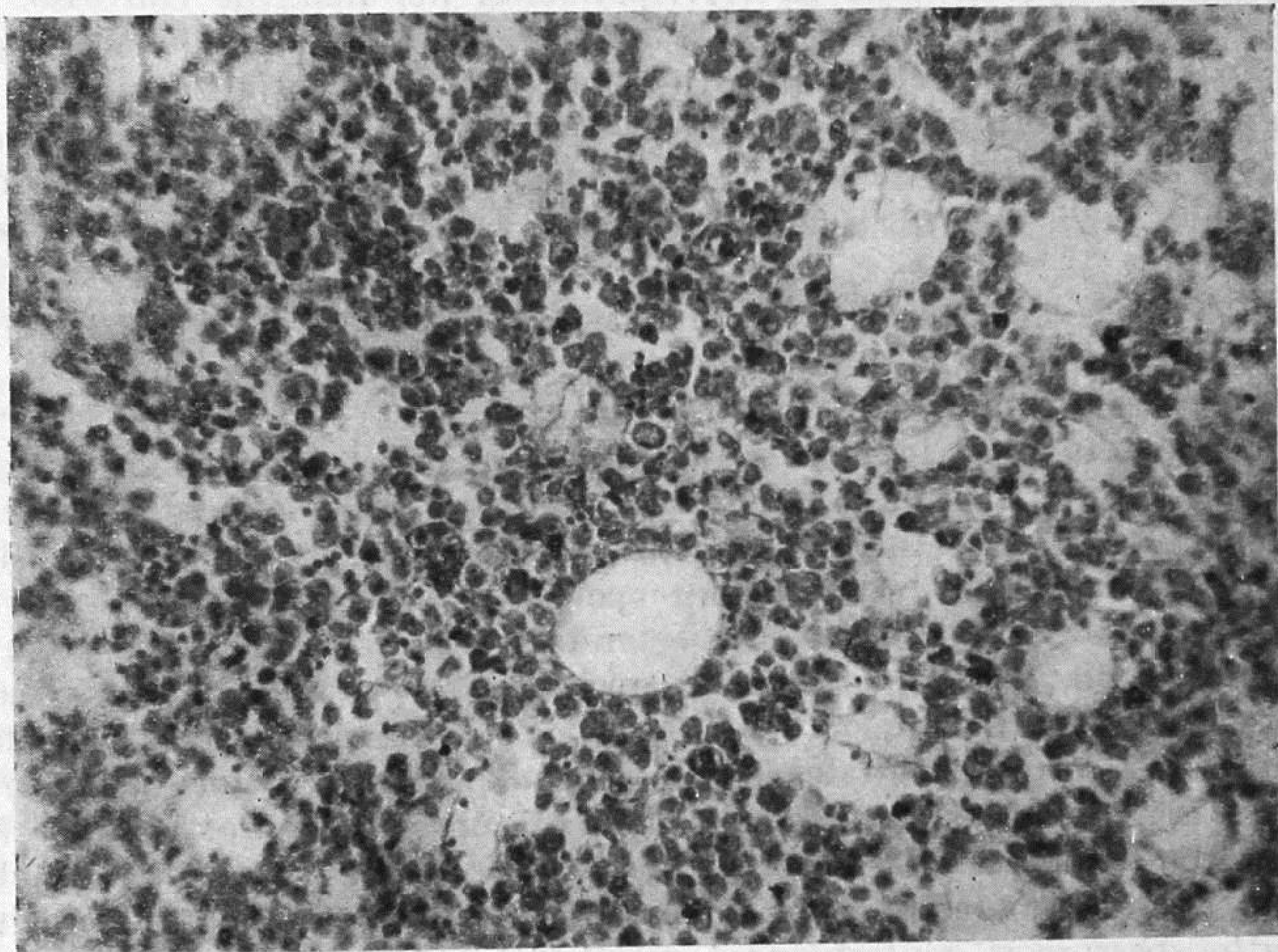


Fig. 1.

cellule per lo più rotonde, nucleate, d'aspetto vario, che, come rileveranno più tardi le colorazioni elettive per il sangue risultarono elementi di tessuto midollare (microfotografia n. 1). Altre zone, in limiti circoscritti, sono occupate da cellule adipose, come dimostrano i preparati al congelatore, e colorati col Sudan III, e gli spazi regolari che si rilevano nei preparati trattati con alcool. Non esistono limiti netti tra zone a carattere midollare ed aree di tessuto adiposo, benchè queste ultime siano, ripeto, in limiti molto circoscritti. In altri punti esistono — come del resto l'esame macroscopico aveva rilevato — dei focolai emorragici: sono piccole zone d'emorragie, in cui però i globuli rossi sono in generale ben conservati e si infiltrano in qualche punto nel tessuto midollare, alterandone la caratteristica disposizione degli elementi senza provocare però delle alterazioni regressive. Tutto il tessuto è provvisto di numerosi vasi, alcuni a pareti sottili ed altri a tuniche abbastanza spesse.

La massa descritta non ha — come si era già rilevato all'esame macroscopico — limiti netti, nè è provvista di capsula: l'esame microscopico anzi rileva che verso l'esterno il tessuto midollare si spinge in direzioni varie ed irregolarmente nel connettivo adiposo retroperitoneale delle zone limitrofe. A ingrandimento più forte sulle zone a carattere midollare e sopratutto nelle regioni di confine con i tessuti vicini alla massa rilevata, l'esame microscopico ha messo in evidenza la presenza di elementi cellulari, i cui dati morfologici risultano molto caratteristici. Sono cellule di vario aspetto stellate o ramificate, per lo più appiattite o fusiformi, in apparenza, ma raramente, unite a formare un sincizio. Il protoplasma d'aspetto laminare è finemente granuloso e basofilo, si colora in bleu chiaro col May-Grünwald-Giemsa, non ha limiti netti, il nucleo è grosso, ovalare, a contorni regolari, ricco di cromatina che si dispone a rete e di struttura spugnosa con uno, due nucleoli. In rapporto a questi elementi cellulari l'esame dei preparati, eseguito nelle zone periferiche, rileva un reperto molto interessante in un tessuto areo-

lare molto delicato spicca subito la ricchezza di capillari sanguigni e la presenza d'un numero ragguardevole di cellule aventi le caratteristiche ora riferite. Molti di questi elementi cellulari, la cui forma prevalente è quella fusata, dispongonsi intorno ai vasi capillari a guisa di manicotto, come si rileva dalla fig. n. 2. All'infuori di questa caratteristica disposizione la distribuzione di queste cellule è irregolare. Comunque anche nei campi microscopici, ove esse risultano più numerose, si riscontra sempre la presenza di altri elementi rotondeggianti che presentano, come vedremo più avanti, i caratteri delle cellule mature o immature del sangue.



Fig. 2.

La reazione dell'ossidasi risultò positiva per tutte le cellule componenti le zone di tessuto a carattere midollare e per la maggior parte degli altri elementi le cui caratteristiche sono state già riferite.

Le colorazioni elettive per il tessuto emopoietico mi hanno permesso di identificare i seguenti tipi cellulari:

1) *eritroblasti*: con nucleo grosso, senza nucleoli, con la caratteristica struttura raggiata per la disposizione della cromatina in filamenti separati da spazi chiari, con protoplasma scarso e basofilo (eritroblasti basofili). In alcune di queste cellule il protoplasma si colora, talora in parte, tal'altra del tutto, coi colori acidofili, mentre il nucleo va addensantosi, ed in qualche elemento dimostra fenomeni picnotici (eritroblasti policromatofili ed ortocromatici: questi ultimi in prevalenza sugli altri);

2) *globuli rossi normocitici*: dei quali alcuni con punteggiature basofile e qualcuno, raro del resto, con resti nucleari;

3) *megaloblasti*: in numero maggiore degli eritroblasti, con caratteristico nucleo a reticolo delicato, sottile ed irregolare circondato da un protoplasma relativamente abbondante. La maggior parte dei megaloblasti è ortocromatica, ma non mancano i policromatici: sono rari i basofili;

4) *megalociti* ortocromatici e qualche raro policromatico;

5) *mieloblasti*: con nucleo poco colorabile e con protoplasma basofilo fortemente ma con fini granulazioni azzurrofile (proneutrofili);

6) *mielociti*: con protoplasma acidofilo, con granulazioni neutrofile ed eosinofile, e con nucleo rotondo con cromatina disposta a reticolo con grosse maglie;

7) *leucociti* neutrofili e qualche eosinofilo ma in numero molto limitato;

8) *emocitoblasti*: sono questi gli elementi che risultano in numero maggiore nei preparati esaminati. Sono cellule d'aspetto linfoide con scarso protoplasma basofilo, con

nucleo ampio, pallido, costituito da un reticolo a maglie fini ed omogenee con due o più nucleoli.

Come ho di già rilevato le colorazioni elettive per gli elementi del sangue hanno messo in evidenza a carico delle cellule a caratteristica forma a fuso e appiattite irregolarmente distribuite in tutta la compagine del nodo da noi rilevato ed aventi più stretti rapporti con i capillari sanguigni, la basofilia del loro protoplasma. Questa basofilia risulta di diversa intensità, per quanto per lo più in grado lieve. Ma è frequente il riscontro di elementi cellulari con caratteri morfologici del tutto simili ai precedenti, in cui non è dimostrabile la basofilia del protoplasma che assume all'incontrario, con intensità varia, i colori acidi, e cioè l'eosina.

In altre cellule sempre dello stesso aspetto è possibile ancora il riscontro di un'altra modificazione di struttura che riguarda il nucleo il quale diventa più fine e irregolare. Ed infine si deve riferire dell'evenienza di riscontrare vicino agli elementi su riferiti, altri con tendenza ad arrotondarsi pur conservando le solite caratteristiche protoplasmatiche e nucleari per quanto in taluno il nucleo risulti meno colorabile ed in altri il protoplasma appaia intensamente basofilo con qualche granulazione azzurrofila.

Ripeto che la distribuzione di questi diversi tipi cellulari è varia. Comunque, ove maggiore appare la ricchezza degli elementi cellulari, le cui caratteristiche abbiamo di già fissato, qui si riscontrano il maggior numero di emocitoblasti ed in genere di forme immature della serie emoglobinica o granulocitica. Non ho potuto rilevare nei preparati esaminati la presenza di megacariociti. Viceversa nelle sezioni di uno solo dei numerosi frammenti inclusi ho potuto notare l'esistenza di qualche cellula gigante.

Milza: l'esame istologico di quest'organo fa rilevare: follicoli ridotti di volume; seni alquanto dilatati, contenenti sangue e qualche cellula endoteliale inglobante globuli rossi e pigmento ematico. I cordoni della polpa presentano elementi vari e cioè: linfociti grandi e piccoli; monociti e cellule della polpa; cellule mieloidi e altri elementi rotondeggianti, d'aspetto linfoide, che, con la colorazione elettiva del tessuto emopoietico, presentano uno scarso protoplasma basofilo privo di granulazioni ed un nucleo a fine struttura reticolare con più nucleoli, manifestando il tipico aspetto degli emocitoblasti.

Queste cellule si trovano in special modo fra i mielociti nella polpa splenica. Ancora nella polpa si riscontra una notevole quantità di pigmento ematico, emosiderinico, intra- od extracellulare.

Il *fegato* microscopicamente rileva, a carico del parenchima, delle alterazioni degenerative di rigonfiamento torbido e scarse note di degenerazione grassa. Le cellule epatiche e di Kupffer sono cariche di emosiderina che del resto si deposita anche fra gli elementi cellulari. Negli spazi interacinosi si rilevano in discreto numero dei piccoli nidi cellulari costituiti in massima parte da emocitoblasti, mieloblasti, normoblasti, megalociti, normociti (ben definibili per tali con le colorazioni specifiche del sangue).

Anche le *linfoghiandole* rivelano la presenza di focolai mieloidi, costituiti da emocitoblasti, mieloblasti, normoblasti. Tali nidi sono in prossimità dei follicoli: i seni sono alquanto dilatati e contengono sangue: nel centro germinativo dei follicoli si riscontrano degli elementi molto simili agli emocitoblasti, da cui si differenziano per una diversa struttura del nucleo, in quanto la cromatina si riunisce in filamenti più grossolani: sono dei *linfoblasti*.

L'esame microscopico del midollo osseo prelevato dal femore dimostra le caratteristiche alterazioni che siamo usi riscontrare nell'a. p. p. Esso è ricco di megaloblasti, di normoblasti e di megalociti, ma risultano pure numerosi i mieloblasti ed i mielociti.

Il complesso delle alterazioni anatomo-patologiche su riferite mette in evidenza un dato, che caratterizza questo caso di anemia perniciosa progressiva e cioè la notevole diffusione di focolai di emopoiesi extramidollare. Nella milza, nel fegato, nelle linfoghiandole risulta bene evidente ed in grado abbastanza marcato la presenza di focolai di tessuto mieloide. Per di più il riscontro del grosso nodo di emopoiesi su descritto in corrispondenza del connettivo adiposo retroperitoneale, conferma al quadro isto-patologico di questo caso la caratteristica di una intensa emopoiesi extramidollare.

Ora l'evenienza di focolai di mielogenesi nell'anemia perniciosa progressiva nella milza, nelle linfoghiandole e nel fegato costituisce un reperto noto e da tutti gli autori menzionato (Meyer, Heineke, Sternberg, Rubinstein, Naegeli, Pappenheim, Ferrata, Foà, ecc.) mentre non mi risulta per quanto mi fu possibile ricercare nella bibliografia che siano stati descritti dei focolai di emopoiesi simili a quello da noi riscontrato nel tessuto adiposo retroperitoneale.

L'istogenesi e la interpretazione fisiopatologica dei focolai di emopoiesi extramidollare ha suscitato per lungo tempo vivace discussione fra gli ematologi.

La comparsa di tessuto mieloide nella milza, nelle linfoghiandole e nel fegato fu causa di vivo e lungo dibattito per l'interpretazione del fenomeno. Particolarmente fu oggetto di numerose ricerche la milza come l'organo in cui con maggior frequenza in vari stati morbosi si può rilevare la presenza di focolai di mielogenesi, reperto per di più facilmente riproducibile in svariate condizioni sperimentali.

Le numerose ricerche eseguite nel campo sperimentale con citotossine (Alermann e Bang, Stann, Jaffé, Werzberg) o con batterio proteine (Dickmann, Bignami e Dionisi, Heinz, Dominici, Domarus, Sternberg, Reitano, Jaffé, ecc.) o con semplici salassi accompagnati o no da legatura della vena splenica (Bizzozero e Salvioli, Foà e Salvioli, Foà e Carbone) e la lunga serie di osservazioni anatomiche nelle più svariate malattie nel campo della patologia umana — malattie infettive, anemia perniciosa progressiva, osteosclerosi diffusa, metastasi di tumori nelle midolla delle ossa (Meyer, Heineke, Sternberg, Micheli, Rubinstein, Askanazy, Hirschfeld, Aschoff, Foà, Franco, Herzenberg, ecc.) — portarono alla conclusione oggi generalmente accettata della origine autoctona di questi focolai di mielogenesi splenica per un processo di metaplasia (Naegeli, Schridde, Marchand, Foà, Hueck, Maximow, Werzberg, Chalopin, Ferrata, Pappenheim, ecc.). Ma discordanti e varie risultano le ipotesi interpretative del fenomeno nella determinazione degli elementi cellulari che danno origine a questi focolai d'ematopoiesi extramidollare. Alcuni ematologi sostengono la tesi della loro derivazione dal linfocito comune (Maixmow, 1929), altri ritengono che essi siano il prodotto di una differenziazione dei linfociti medi e piccoli dal tessuto linfoadenoide (Dominici, Weinderech), altri ancora — e questa tesi raccoglie il maggior numero di consensi — ascrivono la genesi del tessuto ematopoietico extramidollare ad elementi mesenchimali mielopotenti, che nella vita extrauterina, per stimoli diversi, possono riacquistare l'attività mieloide propria del periodo embrionale (Naegeli, Marchand, Herzog e Hueck, Schridde, Pappenheim, Schmidt, Ferrata). Ma mentre Marchand e Naegeli ravvisano questi elementi mielopotenti nelle cellule dell'avventizia dei vasi, Schridde e Schmidt credono che esse possano indentificarsi nelle cellule dell'endotelio dei vasi. Ferrata sostiene la derivazione degli elementi sanguigni, nell'emopoiesi extramidollare, sia dall'avventizia come dalle cellule endoteliali poichè presentano i caratteri degli emoistioblasti, cellule mesenchimali a multiple capacità evolutive sia verso gli elementi del sangue che verso il connettivo.

Lo sviluppo degli studi sul sistema reticolo-endotelio ha portato nuova luce alla soluzione del problema.

Il sistema emoistioblastico del Ferrata si identifica col sistema delle cellule pirrolofile del Goldmann, e col sistema, reticolo-endoteliale dell'Aschoff, per quanto questi attribuisca solo a particolari elementi del sistema di partecipare alla emopoiesi. Al sistema vennero ascritti gli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici, i fibrociti, le cellule del reticolo dei tessuti linfoadenoide e mieloide, i reticoli endotelî (seni linfatici, nodi linfatici, seni splenici, capillari epatici del midollo, della corteccia surrenale e dell'ipofisi), ed infine gli istiociti o elementi mobili del connettivo e cioè i clasmatociti del Ranvier o cellule migranti in riposo di Maximow, la cellula avventiziale di Marchand, ecc. In Italia il Volterra a seguito di una serie di ricerche condotte su materiale vario ha creduto che la concezione del sistema reticolo-endoteliale dell'Aschoff dovesse modificarsi. L'autore è partito dalla constatazione, emersa dalle sue ricerche — confermate da Favilli, Ganfini, Bruni, Franceschini, Bussi, ecc. — e cioè che la parete dei capillari sanguigni risulta di due strati, uno interno endoteliale, l'altro esterno, avventiziale, di tessuto reticolato. Questo tessuto reticolato si differenzia da quello degli organi emolinfatici, per la sua struttura lamellare per cui dal Volterra ne vengono distinte due varietà, quello propriamente detto dei tessuti emopoietici e quello reticolato-lamellare. Quest'ultimo — diversamente interpretato finora e noto con nomi diversi — avrebbe la più larga diffusione ed entrerebbe a far parte della membrana basale degli epitelii, delle guaine sarcolemmiche dei muscoli, della membrana del tessuto adiposo, delle capsule delle cellule dei gangli nervosi, dell'endonervio delle fibre nervose, dello stroma dei nervi cerebro-spinali oltrechè dell'avventizia dei vasi capillari.

Il tessuto reticolare lamellare (Volterra, Chiarugi, Bagliolo, Galletti, Franceschini) si compone di fibre e di cellule, le quali sono note negli organi emolinfatici col nome di cellule reticolate. Una simile denominazione di cellule reticolate il Volterra propone di dare a tutti gli elementi istiocitari che si riscontrano fra le trame del reticolo periferico, avvertendo che essi si identificano, quando sono facenti parte del reticolo pericapillare, con le cellule avventiziali di Marchand.

Su la base di queste osservazioni il Volterra propone una classificazione degli elementi a capacità granulopessica in due grandi gruppi a seconda che essi abbiano rapporti con lo stroma. Al primo gruppo apparterrebbero le cellule del reticolo degli organi emolinfopoietici — le cellule reticolo-endoteliali dei seni linfatici e midollari (o cellule marginali come ultimamente li denominano i tedeschi - s. r. e. in senso stretto di Aschoff) — cui si deve aggiungere le cellule del reticolo periferico (s. r. e. in senso stretto di Volterra). Per cui il sistema reticolo-endoteliale non risulta come nella concezione di Aschoff un semplice aggruppamento cellulare, ma come rilevarono il Cesaris Demel ed il Cesa Bianchi un complesso di elementi fibrillari e di cellule, un complesso cito-stromale, come lo definisce il Volterra, del quale fan parte il tessuto reticolato nelle sue varietà da una parte e dall'altra, le cellule del reticolo sia degli organi emolinfopoietici sia di tutti gli organi (reticolo periferico). Al gruppo delle cellule del reticolo apparterrebbero pure perchè presentano gli stessi caratteri le cellule avventiziali e quelle in posizione endoteliale, le uniche che costituiscano un reticolo-endotelio (Volterra) e cioè quelle dei capillari epatici, linfatici, splenici, ecc.

In senso largo e tenendo conto della loro proprietà granulopessica il secondo gruppo degli elementi cellulari del sistema, non aventi rapporto con lo stroma, sarebbe rappresentato dalle cellule dei connettivi lassi e dagli endotelii dei capillari comuni.

I recenti lavori di Siegmund, Dora Boerner, Patzelt, Pianese favorevolmente accolti dagli studiosi ammettono però che il sistema reticolo-endoteliale non rappresenti una unità anatomica ma funzionale. Ad esso apparterrebbero elementi morfologicamente diversi, ma che contengono in atto o potenzialmente le stesse capacità funzionali.

Vediamo ora quali aggruppamenti cellulari del s.r.e. possono essere considerati come emoistioblasti nel senso di Ferrata e cioè aventi la capacità di evolversi verso gli elementi del sangue. Su la base dei fatti acquisiti e che emergono dall'esame della numerosa bibliografia esistente sull'argomento, si può concludere che viene riconosciuta la capacità ad esplicare processi di emopoiesi agli elementi cellulari facenti parte del sistema reticolo endoteliale in senso stretto, quello avente rapporto con lo stroma. Alle cellule del reticolo degli organi emolinfopoietici questa attività è riconosciuta da tutti gli ematologi, come pure partecipano ai processi di emopoiesi, le cellule reticolo-endoteliali in funzione endoteliale (Boerner, Patzelt ed in parte Aschoff). La stessa capacità riconosce il Volterra alle cellule del reticolo periferico, le cui proprietà morfologiche si identificano con le cellule avventiziali (Maximov, Franceschini, Matarese) cui Marchand, Herzog, Weill, Pappenheim e Naegeli attribuiscono l'origine dei focolai di emopoiesi eterotopica.

Sulla capacità evolutiva verso gli elementi del sangue delle altre cellule a potere granulopessico facenti parte del sistema reticolo endoteliale in senso largo i pareri degli autori non sono concordi. Taluni (Volterra) negano, perchè non sufficientemente documentate, proprietà emoistioblastiche ai fibrociti ed agli endoteli comuni.

Viceversa accogliendo le idee di Moellendorf il Siegmund e di recente Maximow, Ferrata, Bruni, Gottardi, Giovannetti riconoscono ai fibrociti che non siano in funzione fibroblastica proprietà citopoietiche ematogene. Attività mielopoietica viene pure parzialmente riconosciuta agli endotelii comuni da Malyschew, Cattaneo, Ferrata mentre è negata da Maximow e Volterra.

Riassumendo, secondo il Ferrata si devono considerare cellule a potere emoistioblastico i seguenti elementi: *a*) i fibrociti, *b*) le cellule migranti in riposo o istiociti, *c*) il reticolo-endotelio del sistema emolinfopoietico, *d*) le cellule della parete vasale (endotelii, peritelii, periciti), *e*) le cellule grassose.

Le conclusioni su riferite hanno conferma anche in recenti osservazioni anatomo-patologiche di materiale umano.

Il Dickmann della Scuola di Lubarsch ha studiato la milza in due casi di carcinosi del midollo osseo, ed ha potuto osservare come la metaplasia mieloide risulti così moderata in rapporto invece ad uno stato di irritazione dell'apparato endoteliale della milza, manifestantesi in grandi ammassi di cellule d'origine endoteliale le quali non presentano proprietà fagocitarie.

Dai quadri istologici osservati non si tratterebbe solo di uno stato di irritazione endoteliale, noto in certe malattie quali l'anemia perniciosa progressiva dei cavalli, il tifo, l'atrofia dei lattanti ma di un processo di sdifferenziazione delle cellule endoteliali.

L'A. considera il fatto come uno studio precoce della metaplasia verso il tessuto mieloide. Per la dimostrazione ricorre all'esperimento su conigli usando un vaccino di Proteus e la colorazione vitale con carminio. I risultati delle ricerche danno conferma all'ipotesi posta dall'A. che attraverso allo studio delle alterazioni riscontrate sperimentalmente raffrontate con quelle rilevate nell'uomo, conclude affermando che per eccitamento del sistema reticolo-endoteliale si può avere proliferazione di elementi endoteliali, da cui ulteriormente si formano per metaplasia i focolai di emopoiesi extramidollari.

La Herzenberg ha ricercato la reazione mieloide della milza, del fegato, delle linfoghiandole e dei reni in 34 cadaveri per lo più di bambini, la cui causa di morte riconosceva una infezione acuta; quale difterite, morbillo, polmonite, tifo, ecc. Riscontrò reazione mieloide in prima linea a carico delle linfoghiandole, in secondo ordine nella milza ed ancora nel fegato con formazione autoctona di cellule di midollo. I quadri istologici non sembrano all'Autrice favorevoli ad una interpretazione nel senso della metaplasia linfocitaria di Maximow bensì per una derivazione dalle cellule dell'avventizia dei vasi o dalle cellule endoteliali. Queste si presentano arrotondate, sporgenti nel lume: la reazione dell'ossidasi risultò positiva anche negli endotelii dei seni della milza e delle linfoghiandole. L'Autrice sostiene la derivazione dei focolai di mielogenesi dagli elementi del reticolo-endotelio e dalle cellule avventiziali.

Al Congresso dei Patologi Russi, tenuto a Leningrado nel 1929, Malyschew comunicò alcune osservazioni sperimentali sulla emopoiesi del cuore di Ambblystoma cui si era estirpato il fegato e la milza. In questi animali l'A. ebbe a rilevare che le cellule reticolo-endoteliali, e precisamente gli endotelii capillari del cuore, assumono la funzione vicariante della granulopoiesi e della eritropoiesi. Da queste cellule si differenziano emocitoblasti con consecutiva trasformazione in granulociti o in cellule della serie rossa.

Le moderne concezioni ammettono quindi agli elementi del sistema reticolo-endoteliale la capacità, contenuta allo stato potenziale, di poter generare le cellule del sangue: questa attività può esaltarsi sotto stimoli diversi. Questi elementi (istiociti di Aschoff, emoistioblasti di Ferrata) sono sparsi in tutti gli organi ove sia del tessuto connettivo. Sotto il riflesso della rigenerazione i tessuti sono stati opportunamente divisi (Ferrata) in: tessuti emopoietici specifici (midollo, milza e linfoghiandole) e in tessuti emopoietici diffusi. Si intende così facilmente come, in particolari condizioni, si possa avere la produzione di focolai di emopoiesi extramidollare in sedi anatomiche diverse. E se questi centri rigenerativi si riscontrano di preferenza in taluni organi, come milza, linfoghiandole e fegato, ciò è dovuto alla loro maggior ricchezza di elementi del sistema reticolo-endoteliale ed alle loro specializzazioni funzionali (Businco). Apparirebbe quindi giustificato il fatto della relativa frequenza della metaplasia mieloide dei tessuti emopoietici specifici in alcune malattie sistematiche dell'apparato emopoietico come pure in alcune malattie tosso-infettive. Così l'evenienza di focolai di mielogenesi nella milza, nelle linfoghiandole e nel fegato nel quadro anatomo-patologico dell'anemia perniciosa progressiva è un reperto, come abbiamo rilevato, noto a tutti.

Ciò è ribadito dalla osservazione istologica anche nel nostro caso. Le note morfologiche e di sede corrispondono perfettamente a quelle descritte dagli Autori.

Viceversa dal lato morfologico e patogenetico, mi sembra debba attribuirsi maggior importanza al riscontro del grosso nodo emopoietico nel connettivo adiposo retroperitoneale in corrispondenza della colonna vertebrale toracica.

Il rilievo di focolai d'emopoiesi extramidollari in sedi anatomiche diverse e indipendenti dagli organi emopoietici specifici costituisce un reperto raro. Dall'esame della letteratura risulta che le osservazioni note furono fatte per lo più occasionalmente o furono riscontrate solo raramente in malattie sistematiche dell'apparato emopoietico. La genesi di queste ultime, come vedremo più avanti, è verosimilmente da ricercarsi in un fenomeno di metaplasia. Nelle altre osservazioni viceversa non si può stabilire un meccanismo genetico unico, per cui diversa ne risulta l'origine a seconda dei caratteri presentati dai focolai riscontrati.

In base ai casi noti si può senz'altro dire che i reperti di emopoiesi extramidollare, rilevati casualmente senza un'apparente ragione di reazione mieloide, in organi e tessuti non aventi capacità specifica funzionale di formare elementi sanguigni, debbono essere considerati, in rapporto alla loro origine, congeniti o acquisiti. I primi derivano da inclusione di germi embrionali aberranti di midollo, gli altri, quelli acquisiti, o sono di natura embolica, per trasporto nella corrente sanguigna di elementi del midollo osseo con consecutivo trapianto autoplastico, o sono da ritenersi dovuti a un processo di metaplasia locale.

Eterotopie di midollo osseo con formazione talvolta di trabecole ossee, sono state descritte essenzialmente a carico della ghiandola surrenale e del tessuto parasurrenale. Queste formazioni vengono generalmente attribuite ad inclusioni di germi di midollo osseo trasportati nel tessuto surrenale e parasurrenale dai simpatogoni. Bertram (nel 1903) ha descritto un nodo nella capsula surrenale di destra. Gierke (nel 1905) nella surrenale sinistra di una donna morta per scompenso cardiaco da vizio mitralico riscontrò un tumore sferico in parte capsulato (cm. 24 × 1,25) costituito da midollo osseo. Brian in una donna di 62 anni morta per carcinoma dell'utero trovò un tumore grosso come un uovo, capsulato tra il rene sinistro e la surrenale, la cui struttura era simile a quella del midollo osseo rosso in due punti e di quello giallo in altri. Bolaffi (1903) riscontrò all'autopsia di una donna di 60 anni morta per nefrite un grosso nodo della grandezza di un mandarino, capsulato, tra il surrene ed il rene destro, la cui struttura microscopica rilevò aree di tessuto interrenale e aree di midollo osseo. Mieremet (1920) descrisse un nodo della grandezza d'una ciliegia, parzialmente capsulato, di eterotopia di midollo osseo nella surrenale di sinistra. Knabe (1928) all'autopsia di una vecchia di 75 anni morta per debolezza cardiaca nella surrenale destra rilevò un piccolo nodo di midollo ben capsulato. Omelskyi (1928) in una donna di 67 anni rilevò nella surrenale sinistra un piccolo focolaio, ben capsulato, di midollo osseo.

Gli Autori su citati concordano nell'attribuire la formazione di tessuto midollare ad un vizio di sviluppo, ed in parte accettano l'ipotesi di Bertram, Gierke e Brian sul trasporto dei germi aberranti di midollo da parte delle cellule formatrici del simpatico. Con tutta probabilità la stessa genesi si deve riconoscere a osservazioni simili che gli AA. hanno considerato di altra natura. Hoff ha riscontrato due nodi, grossi come un pisello, simmetrici nelle

due ghiandole surrenali, costituiti da midollo osseo e tessuto adiposo. L'Autore crede che il midollo derivi da trasformazione mieloide delle cellule adipose. I nodi non erano capsulati. Herzenberg ha riscontrato un nodo accessorio di surrenale nel legamento epato-duodenale, costituito da tessuto mieloide e da corteccia surrenale, e sostiene l'origine autoctona del midollo. Paul nell'adunata degli anatomo-patologi del 1928 a Vienna ha presentato un caso in cui rilevò a carico della ghiandola surrenale sinistra un nodo di midollo capsulato della grandezza di un uovo di piccione. Contro l'ipotesi dell'A. che ha sostenuto la genesi del tessuto emopoietico da cellule istiocitarie mielopotenti si dichiararono Sternberg e Maresch che interpretarono la produzione di tessuto mieloide dovuta ad un vizio di sviluppo.

All'infuori delle ghiandole surrenali, e sempre in dipendenza d'un vizio di sviluppo devono considerarsi ancora le due osservazioni seguenti. Hofstätter e Schnitzler hanno riscontrato un tumore della grandezza della testa di un uovo, capsulato, retroperitoneale, addossato al rene sinistro con cui era collegato per mezzo di un grosso cordone. Il tumore si componeva di tessuto adiposo e di tessuto mieloide. Gli Autori ritengono che un germe di tessuto embrionale composto di cellule di grasso e di elementi linfatici e mieloidi persistente nella regione del rene sinistro si sia sviluppato a guisa di tumore benigno.

Saleeby all'autopsia di una donna emiplegica morta per broncopolmonite, di 81 anni, ha trovato simmetricamente nella parte interna della V costola vicino alla colonna vertebrale due noduli di tessuto mieloide ben capsulati, non aventi alcun rapporto con il periostio, nè con l'osso.

Tra i reperti di produzioni eterotopiche di midollo osseo acquisiti i più rari sono quelli che sicuramente riconoscono la loro genesi da trapianto embolico di cellule midollari. Il caso pubblicato da Sotti è il più dimostrativo. Alla sezione di una donna morta per bronco-polmonite l'A. ha riscontrato una formazione di tessuto midollare nel polmone, la quale risulta, agli opportuni esami eseguiti, localizzata sicuramente entro un vaso. Il caso risulta molto interessante sia per il reperto in sè, sia per l'ampiezza del vaso embolizzato, sia per l'estensione del tessuto midollare, ma essenzialmente per la presenza di piccoli vasi con tuniche proprie partenti dalla parete del vaso embolizzato, la cui condizione ha naturalmente favorito l'attecchimento del trapianto. Un reperto quasi simile a quello del Sotti era stato descritto dal Bilancioni in un polmone di coniglio.

Infine nella interpretazione genetica delle produzioni acquisite di tessuto mieloide dobbiamo tener presente la possibilità d'un processo di metaplasia come quella descritta da Sacerdotti e Frattin, Lubarsch, Poskarissky, Pollak, Gierke, Fraenkel e Sotti in alcuni organi colpiti da processi degenerativi e necrotici (infarti renali, ghiandole tubercolari calcificate, ecc.) o in neoplasmi.

Le osservazioni di tessuto midollare in organi e tessuti non aventi capacità specifiche emopoietiche in malattie sistematiche dell'apparato emopoietico risultano, dall'esame della letteratura, in numero limitato. Essi riguardano generalmente eterotopie di midollo osseo in casi di leucemie (Marchand, Pappenheim, Naegeli, Schultz, Foltz, ecc.). Herzenberg e Tanaka descrissero reperti di midollo osseo eterotopico nel bacinetto renale in casi di anemia splenica: Schultz pure nel bacinetto renale riscontrò produzioni tumorali di tessuto mieloide in leucemie: Zade riporta reperti di tessuto emopoie-

tico nel tessuto grasso del sacco durale in lesioni carcinomatose del midollo osseo. In un caso di morbo di Vaquez, Elsa Petri riscontrò produzione di tessuto midollare nel tessuto soprarenale.

Plonskier all'autopsia d'una donna di 70 anni morta per carcinoma dello stomaco con numerose metastasi riscontrò multipli nodi eterotopici di midollo osseo, sottopleurici, paravertebrali, di varia estensione e dimensione fino a 6 cm. di diametro.

L'A. li considera come espressione di iperplasia di midollo in casi di anemia secondaria e sulla loro genesi crede derivino dalle ghiandole emolinfatiche.

Per quanto riguarda l'anemia perniciosa progressiva non mi risulta siano state finora descritte delle produzioni eterotopiche di midollo osseo simili a quelle da noi rilevata. L'esame della letteratura, per quanto mi fu possibile rilevare, dà solo poche notizie sulla possibilità che nel quadro anatomo-istopatologico dell'anemia perniciosa progressiva si riscontrino focolai di emopoiesi extramidollare in organi e tessuti che non siano la milza, il fegato e le linfoghiandole. Ma forse mancano in proposito delle ricerche sistematiche (Schatiloff). Comunque qualche osservazione esiste circa la reazione emopoietica nell'anemia perniciosa progressiva in distretti appartenenti ai tessuti emopoietici diffusi, secondo la odierna concezione classificativa già ricordata. Elsa Petri ha studiato in 40 individui venuti a morte per malattie tosso-infettive, l'attività emopoietica del tessuto adiposo retroperitoneale. Su cinque casi di anemia perniciosa progressiva in tre riscontrò reazione eritro-linfo- e mielopoietica: in un caso nessuna reazione ed infine nell'ultimo caso attività eritropoietica soltanto. L'età dei cinque soggetti osservati variava dai 32 ai 47 anni: tra i primi tre casi, però, in cui si era osservato una mielogenesi completa, era compreso un soggetto di 77 anni.

La stessa Autrice ha potuto seguire, attraverso lo studio delle fasi iniziali, il meccanismo formativo di questi focolai di emopoiesi, la cui origine dagli elementi reticolo-endoteliali, cellule avventiziali, risulta molto evidente.

Le osservazioni di Petri hanno in comune con la nostra la natura e la sede anatomica, ma ne differiscono per il volume raggiunto.

Nei casi di Petri infatti i focolai mielogenetici venivano rilevati essenzialmente con l'aiuto dell'esame istologico, mentre nella nostra osservazione la produzione di tessuto emopoietico aveva raggiunto un volume considerevole.

I reperti istologici su riportati su la struttura microscopica della formazione da noi rilevata in corrispondenza del tessuto connettivo adiposo retroperitoneale non lascia dubbi sulla interpretazione eterotopica di midollo osseo. In riguardo alla sua istogenesi io riterrei di poter senz'altro escludere la possibilità della sua origine da germi embrionali aberranti di midollo osseo, come pure da innesto autoplastico embolico di elementi midollari. La mancanza di una capsula, la formazione da noi descritta non ha limiti netti nè si presenta circoscritta; l'estensione ed il volume considerevole che la stessa produzione presenta, l'esistenza di una malattia nota per la proprietà di dare reazione mieloide in organi emopoietici specifici e diffusi (Petri) mi sembrano elementi sufficienti a rigettare le ipotesi di un fenomeno congenito o di un trasporto embolico di elementi midollari con innesto nel tessuto adiposo retroperitoneale. Così pure non credo possa nel nostro caso trattarsi di

un processo di metaplasia simile a quelle descritte da Frattin e Sacerdotti e da Lubarsch in vicinanza ed in conseguenza di alterazioni degenerativo-necrotiche o di emorragie. È ben vero che nel focolaio da noi riscontrato si rilevano dei focolai emorragici, ma questi debbono interpretarsi certamente come secondari. L'esame istologico ha rilevato che nelle zone emorragiche gli elementi sanguigni sono ben conservati ed in tutto il nodo descritto mancano i reperti di alterazioni necrotiche. E poi se la produzione di tessuto mieloide dovesse considerarsi come secondaria ad un processo emorragico, non avrebbe da una parte raggiunto la estensione da noi rilevata, dall'altra avremo dovuto trovare dei focolai di necrosi a conseguenza dell'emorragia.

Viceversa non esistono nella produzione da noi riscontrata alterazioni, neppure circoscritte, di necrosi, mentre il volume dei focolai di tessuto mieloide contrasta con le zone limitate di emorragia.

Appariva quindi logica la supposizione della genesi locale autoctona, per fenomeno di metaplasia, del focolaio mieloide extramidollare rilevato nel connettivo adiposo retroperitoneale. Del resto Wassermann all'80ª adunata dei Naturalisti a Innsbruck ha potuto dimostrare la compartecipazione del connettivo adiposo allo sviluppo embrionale del sangue. Nello stesso Congresso Grüber riferì che nei feti, nei primi mesi di gravidanza, mentre più di raro nel neonato, si riscontrano di frequente nel tessuto grasso della cute e delle guancie, nella capsula adiposa dei reni e nel tessuto periprostatico evidenti formazioni emopoietiche in connessione o nelle vicinanze di capillari in gemmazione o fortemente iperemici. La reazione mieloide del tessuto adiposo retroperitoneale nell'uomo è stata studiata da Elsa Petri in 40 soggetti venuti a morte per cause diverse, ma sempre in dipendenza d'una malattia tosso-infettiva e fu riscontrata in 30 casi. Tale reazione in rapporto verosimilmente a diversi fattori, quali la diversa intensità dello stimolo, le speciali correlazioni chimiche fra liquido dei tessuti e cellule (Rössle), il ricambio del tessuto reticolo-endoteliale (Siegmund, ecc.), sono ora di natura granulocitica, ora linfocitaria, ora istiocitaria. Però sempre secondo la Petri, rimane sorprendente la dominante disposizione lungo l'aorta addominale ed i vasi iliaci. Tale predisposizione l'A. mette in rapporto col fatto che in tale regione sono più abbondanti i vasi linfatici e quindi il ricambio sarebbe più vivo. La Petri ha potuto seguire attraverso lo studio delle fasi iniziali la genesi di questi focolai di reazione emopoietica dagli elementi reticolo-endoteliali.

Dai fatti acquisiti quali risultano dall'esame della letteratura e sulla scorta dei risultati delle ricerche fatte, mi sembra che si possano trarre ora conclusioni su la genesi del tessuto emopoietico extramidollare rilevato nel connettivo adiposo retroperitoneale. La presenza di numerose cellule di aspetto vario, ma per lo più appiattite o fusate, con protoplasma basofilo, in grado diverso, con nucleo grosso ovalare, con cromatina a rete e provvisto di nucleoli, richiamarono la mia attenzione sul sospetto che questi elementi potessero considerarsi le cellule progenitrici degli elementi maturi ed immaturi del sangue. I caratteri morfologici di queste cellule sono simili a quelli descritti dal Volterra per gli elementi che l'Autore definisce del reticolo-periferico, ed io consento con lo stesso Volterra nell'identificare queste cellule con quelle note sotto il nome di c. reticolari degli organi emolinfopoietici. Sono gli emoistioblasti fissi del connettivo di Ferrata, che ai dati morfologici ag-

giungono le proprietà dell'elemento mesenchimale primordiale a multiple capacità evolutive.

Un rilievo molto importante l'esame dei nostri preparati ha messo in evidenza: il riscontro di numerosi capillari sanguigni la cui parete avventiziale era circondata da un discreto numero di elementi cellulari identici agli altri su descritti e giacenti liberi nel tessuto.

Non vi è dubbio che le caratteristiche morfologiche di queste cellule risultino uguali a quelle descritte da Marchand per la « cellula avventiziale » per cui a me sembra che si possa sostenere con Volterra e Matarese che queste ultime — le cellule avventiziali di Marchand — siano da identificarsi con le cellule del reticolo periferico di Volterra. È impossibile su la scorta dei preparati affermare che le cellule a carattere reticolare da noi rilevate siano di derivazione dalla tunica avventiziale dei capillari, per quanto il rilievo di un maggior numero di elementi, anche liberi, in tutta vicinanza dei vasi sia un dato favorevole a questa tesi.

Viceversa appare più chiara la derivazione degli elementi del midollo osseo da queste cellule, sia che costituiscano dei manicotti intorno ai capillari, sia che si riscontrino libere nel tessuto. I caratteri morfologici di queste cellule sono quelle proprio dell'emoistioblasta nel senso di Ferrata, e cioè dell'elemento mesenchimale indifferente a capacità evolutive multiple. Non è possibile seguire morfologicamente i vari stadi di trasformazione da questi elementi verso le cellule ematiche. Ma i quadri istologici rilevati sono molto suggestivi. Il rilievo fra queste cellule mesenchimali indifferenziate di altre con lievi, ma evidenti, modificazioni di struttura nel nucleo e nel protoplasma e anche nella forma sono segni sicuri di una graduale evoluzione delle cellule verso gli elementi del sangue.

La formazione del tessuto emopoietico nel nostro caso sarebbe preceduta da una attiva proliferazione di emoistioblasti, identificabili nelle cellule avventiziali, in numero ragguardevole, e in quelle del reticolo periferico pure numerose. Le modificazioni di struttura che queste cellule rilevano, il riscontro di numerosi emocitoblasti ove più attiva è la presenza di questi elementi, attestano della loro evoluzione verso le cellule del sangue.

Per cui il caso mi parve particolarmente interessante, non solo per la singolarità del reperto anatomico — sede, estensione e volume del focolaio emopoietico — ma anche per le considerazioni che se ne potevano dedurre circa il suo meccanismo genetico.

La possibilità di aver colpito in alcuni punti le fasi di una intensa proliferazione di elementi cellulari del reticolo-endotelio ci ha permesso con l'appoggio dei dati già acquisiti sulla ematopoiesi di arrivare a delle conclusioni che risultano molto interessanti circa la genesi dell'emopoiesi extramidollare. La quale nel nostro caso deve considerarsi d'origine autoctona da elementi reticolo-endoteliali ed in particolare dalle cellule avventiziali e dalle cellule del reticolo periferico.

La presenza nel tessuto adiposo di focolai di tessuto mieloide sono stati considerati da Elsa Petri come reazioni di difesa. Essi richiedono, secondo la stessa Autrice, un tessuto adiposo ben sviluppato. Ed in linea teorica tale condizione risulta comprensibile, come pure può darsi che si verifichi in altre malattie di natura tosso-infettiva. Questa condizione, invece, non appare indispensabile in caso di anemia perniciosa progressiva. Nel nostro caso, infatti,

la reazione emopoietica del connettivo adiposo retroperitoneale ha raggiunto un notevole e spiccato sviluppo, nonostante l'età del paziente e le condizioni generali e, sopratutto, lo stato del tessuto grasso affatto ben sviluppato ed abbondante. Del resto, anche in uno dei casi di a. p. p. riferito da Petri, benchè la diagnosi di tale affezione non risultasse sicura, ma venisse posta per la reazione eritrocitaria del midollo, nel tessuto grasso, in cattive condizioni di sviluppo, si trovarono focolai mielocitari e linfocitari.

L'interpretazione fisio-patologica dei focolai di emopoiesi extramidollare in genere fu oggetto di lunga discussione e di diverse spiegazioni. I brillanti risultati ottenuti da Minot e Murphy colla epatoterapia nella cura dell'a. p. p. hanno aperto nuovi orizzonti nell'interpretazione ezio-patogenetica del complesso quadro di questa malattia. I sorprendenti successi ottenuti nella terapia dell'a. p. p. con la somministrazione del fegato vengono oggi dalla maggior parte degli AA. interpretati come l'azione di una terapia sostitutiva (Micheli, Schwarz, Ferrata, Introzzi, ecc.).

E noto come la caratteristica più importante nel quadro dell'a. p. p. sia il tipo di rigenerazione emopoietica, che si svolge secondo il tipo megaloblastico anzichè verso il normoblastico.

Vi è, cioè, un ritorno all'emopoiesi propria embrionale. Con la somministrazione del fegato si ha una inibizione di tale emopoiesi ed una stimolazione alla emopoiesi normoblastica. Ciò tenderebbe ad affermare che nel fegato esiste un processo emoregolatore, la cui insufficienza porta a turbe emopoietiche quali essenzialmente la emopoiesi embrionale megaloblastica. Ma altri hanno potuto dimostrare che il principio attivo antipernicioso è pure contenuto, ed in grande quantità, nella parete gastrica (Castle, Locke, Shapp, Isaac, ecc.). Dallo stomaco tale principio passerebbe secondariamente al fegato, che lo trattiene per distribuirlo, poi, a seconda delle necessità.

Considerazioni diverse d'ordine clinico ed anatomico (Bastai) parrebbero dovessero dar ragione a coloro che sostengono che il principio attivo antipernicioso abbia sede primitiva nello stomaco.

Comunque il brillante risultato della opoterapia nella cura dell'anemia perniciosa progressiva ha totalmente sconvolto i vecchi concetti sulla patogenesi di questa malattia. La quale deve oggi ascriversi al gruppo delle anemie da carenza ormonica. Se, poi, si deve attribuire la patogenesi dell'anemia perniciosa progressiva ad alterazione della secrezione interna dello stomaco o del fegato è una questione che solo i risultati degli studi ulteriori potranno dirci. L'alterazione di questo principio, dovunque abbia sede, regolatore della normale emopoiesi porta a rigenerazione emopoietica del tipo megaloblastico che è il fondamento dell'anemia perniciosa progressiva. Rispondono a tale stimolo rigenerativo dapprima gli organi emopoietici specifici ed in secondo tempo quelli diffusi.

Si intende quindi come nel quadro dell'anemia perniciosa progressiva possano comparire in organi diversi focolai di emopoiesi extramidollare. Questi, frequenti nella milza, nel fegato e nelle linfoghiandole, si verificano molto raramente in altri tessuti ma sarebbero forse utili, prima di decise affermazioni in questo senso studi sistematici che tengano conto delle odierne concezioni su la genesi extramidollare degli elementi sanguigni dal sistema reticolo-endoteliale.

Su questo indirizzo lo studio morfologico dei casi di anemia perniciosa progressiva potrebbe portare dati interessanti alla migliore conoscenza delle modificazioni anatomiche di questa forma e anche a problemi più generali, come per esempio, quello sopra accennato.

RIASSUNTO.

L'A. illustra un rarissimo ed unico reperto d'un grosso focolaio di emopoiesi extramidollare in anemia perniciosa progressiva. Tale focolaio della grandezza approssimativa quasi della testa di un feto fu riscontrato nel tessuto connettivo adiposo retroperitoneale all'altezza della X, XI e XII vertebra toraciche.

L'A. espone in rapida sintesi le moderne concezioni sulla istogenesi della emopoiesi extramidollare. Sulla scorta delle recenti acquisizioni ed essenzialmente dei risultati ottenuti dagli esami eseguiti l'A. ritiene che nella sua osservazione il tessuto midollare riconosca la sua genesi da elementi facenti parte del sistema reticolo-endoteliale.

BIBLIOGRAFIA.

ASCHOFF. *Trattato di Anatomia Patologica.* U.T.E.T.
ASCHOFF L. *Ergebn. d inn. Medizin u. Kinderheilk.*, vol. 26, 1924.
ASKANAZY M. *Verhandlungen d. Deutsche Path. Gesells.*, 1904, Berlin, 7° Tag.
AWROROW. Virchow Archiv, Bd. 216, 1904.
BASTAI P. Minerva Medica, a. XXIII, vol. I, n. 14, 1932.
BIGNAMI e DIONISI. Zentralbl. f. allg. Path., 13, V, 1894.
BILANCIONI. Lo Sperimentale, 1906.
BIZZOZERO e SALVIOLI. Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch., 16, 1879.
BOERNER-PATZELT, GOEDEL e STANDENATH. *Das retikulo-endothel.* Thième, éd., Lipzia, 1925
BOLAFFI. Archivio per le scienze mediche, vol. XXXVII, 1913.
BRIAN. Virchows Arch., Bd. 156, 1904.
BRUNI. *Profilassi*, 1929, e Atti Soc. Lomb. Scienze Med. e Biol., vol. XV, 1920.
BUSINCO e SEVERI. *Il sistema reticulo-endoteliale.* Rivista di Biologia, vol. XI, 1929.
CATTANEO. Citato da FERRATA.
CESA-BIANCHI D. Rass. Ist. Biochimico Ital., vol. 3, 1927.
CESARIS DEMEL A. La Riforma Medica, 1925, n. 9.
CHALOPIN. Virchows Archiv, Bd. 252, 1924.
CHIARUGI. *Istituzioni di anatomia dell'uomo.* Soc. Ed. Libraria, 1921.
DIECKMANN. Virchows Archiv, Bd. 239, 1922.
DOMINICI. Archive de Médecine expérim. et d'anatomie patholog., 1900-1901-1906.
DOMARUS. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 58, 1908.
FERRATA. *Le emopatie.* Società Editr. Libreria. Ediz. 1923.
ID. Haematologica, anno II, fasc. IV.
ID. Rassegna Scient. Clinica I. B. I., n. 5, 1929.
FOÀ P. Pathologica, 1910.
ID. Atti R. Accad. Scienze di Torino, 1907, 1919.
ID. *Trattato di anatomia patologica.* U.T.E.T., Torino, 1924
FOÀ e CARBONE. Zieglers Beitraege z. allg. Path. etc., 1889.
FOLTZ. P. Policlinico, Sez. Medica, 1927.
FRANCO. Compt rend. de la Soc. de Biologie de Lisbonne, 1921, 1922.
FRANCESCHINI. Citato da FERRATA.
GALLETTI. Citato da FERRATA.
GIERKE. Zieglers Beitraege, 1905.
GIOVANETTI. Citato da FERRATA.
GOLDMANN. Beitrag. f. klin. Chirurgie, vol. 64. 1909.
GOTTARDI. Citato da FERRATA.
GRIVA. Archivio per le Scienze mediche, vol. LIV, 1930.
HERZENBERG HELENE. Zieglers Beitraege, Bd. 73, 1925.
HERZENBERG. Virchows Archiv, Bd. 239, 1922.

HERZOG. Klinische Wochenschr., a. II, 1923.
ID. Zieglers Beitraege, Bd. 61, 1916.
HIRSCHFELD. Berlin. klin. Wochenschr., 1902.
HOFSTAETTER u. SCHNITZLER. Archiv f. klin. Chir., 140, 1926
HOPF. Inaugural Dissertation München, 1913.
HUECK. Beitraege z. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 66, 1920.
INTROZZI. Arch. di Patologia e Clinica medica, fasc. III, 1929.
ITAMI. Archiv f. experim. Pathologie, 1909
KIYONO K. *Die vitale Karminspeicherung*. Fischer, ed., Jena, 1914.
KNABE. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. XXXXIII, n. 2, 1928.
LUBARSCH. Virchows Archiv, Bd. 157, 1904.
MALYSCHEW. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., vol. IL, 1930.
MARCHAND. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. XXIV, 1913.
ID. Zieglers Beitrage, vol. 4, 1888.
ID Münch. mediz. Wochenschr., n. 13, 1923.
ID. Archiv f. mikrosk. Anat., vol 102, 1924.
MATARESE. Archivio per le Scienze mediche, vol. 52, 1928.
MAXIMOW. Zieglers Beitraege z. path. Anat. u. allg. Path., XLI, 1907.
ID. Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. 73, 1909; Bd. 97, 1923.
ID Klinische Wochenschr., n. 31, 1925, e n. 47, 1926.
ID *Das Bindegewebe;* nel *Trattato di Anatomia Microscopica*. Moellendorff, Springer, 1927.
MEYNER u. HEINEKE. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 88, 1907.
MICHELI. Relazione al XXI Congresso di Medicina Interna, 1911.
ID Minerva Medica, 1926.
ID R. Accademia di Medicina di Torino, sed. 13 gennaio 1928.
MIEREMET. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. XXX, 1919.
MOELLENDORF. Verhandl. path. Gesellsch., Freiburg, 1926.
ID Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikrosk. Anat., vol. 27, 1926.
NAEGELI. *Bultkrankheiten u. Blutdiagnostik*. 4ª Ediz. Springer, 1923.
OMELSKYI. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. XXXIV, n. 1, 1928.
OMODEI-ZORINI A. Pathologica, n. 323, 1922.
PAPPENHEIM. Citato da FERRATA.
PAUL. Medizin. Klinik, 1928.
PETRI ELSA. Virchows Archiv, Bd. 258, 1925.
ID. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 35, 1925.
PIANESE. R. Accad. Napoli, 1925.
PLONSKIER. Virchows Archiv, Bd. 277, 1930.
POLLACK. Arbeiten a. d. path. Institut von Lubarsch, Wiessbaden, 1901.
PORSCHARISSKY. Zieglers Beitraege, vol. XXXVIII, 1905.
REITANO. Folia medica, 1910.
ROESSLE. Verhandlungen d. Deutsche path. Gesells., 1923.
SACERDOTTI e FRATTIN. Virchows Archiv, Bd. 1902.
SALEEBY E. R. The American Journal of Pathology, Bd. 1, 1925.
SCHATILOFF. Münchener med. Wochenschr., 1908, Bd. 22.
SCHRIDDE. Zentralbl. f. path. Anat. u. allg. Pathol., Bd. 19, 1908.
SCHULTZE. Verhandlungen d. Deutsche Pathol. Gesells., 1902, S. 45.
SCHWARZ. Wiener Klin. Wochenschr., n. 6, 1928.
SIEGMUND. Klinische Wochenschr., 1923, S. 1048.
STERNBERG. Zieglers Beitrage, 1901.
SOTTI. Archives de Médecine expérimentale et d'anat. pathol., n. 6, 1910.
ID. Archivio per le Scienze mediche, vol. XXXIV, 1910.
TANAKA. Zieglers Beitraege, Bd. 53, 1912.
VOLTERRA. Monitore Zoologico Italiano, a. 34, 1925.
ID. Lo Sperimentale, a. 81, 1927.
ID. Rivista di Clinica Medica, a. XXIX, n. 10, 11, 1928.
WEILL. Virchows Archiv, Bd. 226, 1919.
WASSERMANN. Centralbl. f. allg. Path u. path. Anat., Bd. XXXV, 1924-25.
WERZBERG. Virchows Archiv, Bd 204, 1911
ZIEGLER. Folia Haematologica, 1908.

IV.

POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - PADIGLIONE VII
diretto dal Prof. G. ANTONELLI

La reazione di Henry nella diagnosi sierologica della malaria.

Dott. MARCELLO BIASIOTTI, assistente.

Prima che Henry nel 1927 comunicasse al Congresso per il Progresso delle Scienze di Costantina un nuovo metodo di esame sierologico della malaria, basato sui metodi di flocculazione (malariaflocculazione), da molto tempo si era tentato con vari antigeni di praticare sul sangue dei malarici delle sieroreazioni che fossero specifiche per la malaria, allo scopo di poter porre con una certa sicurezza la diagnosi di malaria anche nei casi non infrequenti di negatività della ricerca del parassita nel sangue.

Ma nessuno dei numerosi metodi sierodiagnostici proposti fino allora (dei quali per brevità tralascio di parlare) fu in grado di fornire dei risultati tali da essere di ausilio nella pratica clinica. Finalmente Henry, dopo lunghe ricerche riuscì ad ottenere con una sua tecnica dei buoni risultati pratici.

Secondo Henry i punti fondamentali da tener presenti nella sierodiagnosi della malaria sono i seguenti: quando un antigene venuto dall'esterno penetra nell'organismo, questo reagisce formando degli anticorpi «esoantigeni»; a lato di questi esoantigeni, l'organismo produce degli endoantigeni (per abbreviazione endogeni) che possono far comparire degli anticorpi speciali, gli antiendogeni.

Partendo dal fatto che le lesioni istopatologiche della malaria sono dovute all'accumulo nell'organismo del pigmento ocraceo (ferruginoso), e del pigmento melanico, derivati dall'emoglobina, Henry nella malaria considera come endogeni questi due pigmenti, e ritiene che questi endogeni possano far comparire nel siero sanguigno dei malarici delle proprietà di flocculazione utilizzabili per la diagnosi sierologica di malaria (malariaflocculazione).

Data la difficoltà di ottenere gli antigeni suddetti, Henry usa degli antigeni di sostituzione; e cioè in luogo del pigmento ocraceo (che è una specie di albuminato di ferro) l'albuminato di ferro Merck o il Métharfer Bouty (metilarseniato di ferro), e in luogo del pigmento melanico la melanina coroidea.

TECNICA DELLA REAZIONE.

A) *Melanoflocculazione.*

1) Preparazione della melanina secondo Henry: si aprono degli occhi di bue (ucciso in giornata), e dopo aver tolto il cristallino si raschia la coroide raccogliendo la melanina insieme al liquido gelatinoso del vitreo; a questo magma gelatinoso si aggiunge acqua distillata per due volte il suo

volume e si mescola triturando bene (usando all'occorrenza le mani ben asettizzate); poi si addiziona del formolo 1/200 (per la conservazione); si lascia riposare 20 minuti, si filtra attraverso lana di vetro poco stipata, si centrifuga in un tubo sterile per cinque minuti a 4000 giri; il liquido nerastro che resta in superficie viene decantato, raccolto in un recipiente sterile e conservato in ghiacciaia.

Henry raccomanda di non usare la melanina preparata di recente, ma di aspettare almeno un mese a causa delle successive modificazioni di opacità che sopravvengono per una data diluizione della soluzione madre. Inoltre Henry raccomanda in modo particolare di agitare violentemente una volta alla settimana, nonchè al momento dell'uso, i recipienti di melanina allo scopo di mantenerla sempre in fine sospensione.

2) Allestimento della melanoflocculazione: dell'emulsione madre di melanina si fanno le tre seguenti diluizioni:

1) Diluizione A: Melanina cmc. 1 + acqua distillata cmc. 9.

2) Diluizione B: Si pratica diluendo al 1/2 la diluizione A.

3) Diluizione A': Melanina sol. madre cmc. 1 + Soluzione salina (Na Cl) al 3 ‰ cmc. 9.

Naturalmente questa è una titolazione approssimativa (che però risponde bene); volendo fare una titolazione ancora più precisa sarà bene usare dei sieri noti (malarici e non malarici), e usare come titolo il tasso di diluizione più favorevole.

Credo utile riportare integralmente la tabella proposta da Henry per la distribuzione dei reattivi per la melanoflocculazione.

MELANOFLOCCULAZIONE.

REATTIVI Quantità in decimi di cmc.	Acqua distillata				Soluzione salina	
	Reazione			Teste	Reazione	Teste
	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6
Siero	2	2	3	2	2	2
Melanina diluizione A	10					
Melanina diluizione B		10				
Melanina diluizione B			9			
Acqua bidistillata (teste) .				10		
Melanina diluizione A' . . .					10	
Soluzione salina 3 ‰ (teste) .						10

Nota. — Il tubo n. 2 è il meno importante e può venire soppresso.

Si fanno quindi tre controlli:

I. 1 cmc. melanina dil. A + 0,2 cmc. di soluz. fisiologica.
II. 1 cmc. melanina dil. B + 0,2 cmc. di soluz. fisiologica.
III. 1 cmc. melanina dil. A' + 0,2 cmc. di soluz. fisiologica.

I tubi dopo essere stati agitati, sono lasciati in termostato alla temperatura di 37° per 2 3/4 h. e poi 15 minuti alla temperatura della stanza. Quindi la lettura va praticata tre ore dopo l'inizio della reazione.

L'osservazione va fatta ad occhio nudo. L'osservazione all'agglutinoscopio non è indispensabile.

Prima di accingersi all'osservazione è bene rovesciare per due volte i tubi, lentamente e senza scosse per poter togliere l'eventuale sedimento senza distruggere i grumi.

Le reazioni specifiche danno un aspetto assolutamente caratteristico a « fiocchi di neve ».

Poichè alcuni sieri flocculano spontaneamente nell'acqua distillata in tal caso si terrà conto solamente della flocculazione in soluzione salina (tubi 5 e 6 della tabella). In genere tale iperflocculabilità è più intensa nei sieri appena prelevati e si attenua 12-24 ore dopo il prelevamento del siero.

B) *Ferroflocculazione.*

1) La soluzione madre (1/600) di albuminato di ferro si prepara disciogliendo a bagno maria un grammo di albuminato di ferro Merck (Ferrum albuminatum in lamellis n. 113) in 600 grammi di acqua bidistillata; la soluzione viene raccolta in ampolle di vetro neutro che vengono sterilizzate per 4 giorni di seguito all'autoclave a vapore fluente; le ampolle vanno agitate prima dell'uso. Il Métharfer Bouty trovasi già pronto in commercio.

Se si dispone di Métharfer Bouty in flaconi si farà una diluizione 1 a 9 (1+8), se si dispone di fiale di Métharfer per uso ipodermico si diluirà 1 a 22,5 (1+21,5), ottenendo così una diluizione 1/450. Per l'albuminato di ferro, essendo i tassi di diluizione più favorevoli 1/1200 e 1/1500 si diluirà la soluzione madre 1/2 e 1/2,5.

I tubi di ferroflocculazione si preparano aggiungendo a cmc. 0,2 di siero cmc. 1 di soluzione ferrica preparata dalla soluzione madre nel modo sopra descritto.

Dato che certi sieri flocculano spontaneamente nell'acqua distillata sarà bene usare almeno un tubo di soluzione ferrica diluita in soluzione salina 1/1000 anzichè in acqua distillata.

I tubi, dopo essere stati agitati, vengono lasciati in termostato a 37° per 1 1/2 h. e poi mezz'ora alla temperatura della stanza, quindi la lettura si fa due ore dopo l'inizio della reazione.

Nei sieri positivi, nei tubi a Métharfer il precipitato è a grumi abbastanza voluminosi, nei tubi di albuminato i grumi sono molto più fini; nelle reazioni forti il precipitato si raccoglie al fondo del tubo.

Henry nelle sue prime comunicazioni consigliava di allestire la reazione con sei tubi per la melanoflocculazione e sei tubi per la ferroflocculazione; successivamente propose, dopo numerose esperienze, di semplificare la reazione, almeno nella pratica corrente, aggiungendo ai sei tubi di melanoflocculazione solo uno o due tubi di ferroflocculazione. Perciò oggi nella pratica la maggior parte dei ricercatori, considerando che la melanoflocculazione è in genere molto più sensibile della ferroflocculazione, si limita ad aggiungere alla serie dei sei tubi di melanina uno o due tubi soltanto di ferroflocculazione. Poichè in certi casi l'albuminato di ferro Merck è più sensibile del Métharfer, ma in altri casi è l'opposto, e, dato che la soluzione madre di Métharfer Bouty trovasi già pronta in commercio e quindi alla portata di qualunque pratico, sarà sufficiente nella pratica aggiungere solo uno o due tubi al Métharfer ai sei tubi di melanina.

Ricerche personali.

Abbiamo voluto intraprendere, anche per esplicito consiglio del nostro primario prof. G. Antonelli, una serie di reazioni allo scopo di portare un contributo alla diagnosi sierologica di malaria col metodo di Henry, perchè di recente proposta, e, almeno da noi, non ancora entrata nella pratica clinica nonostante che varii osservatori (Le Bourdellès e Liégeois, Chabrelie, Sabatucci, Adida, Pozzi, Cartañá Castella, Torrademé Molina, Bonnet, Corradetti, ecc.) abbiano già confermato con ricche statistiche il valore clinico della reazione come utile sussidio diagnostico nei casi di malaria cronica e primitiva, nei quali la ricerca del plasmodio nel sangue riesce negativa.

Nella scorsa stagione estivo-autunnale abbiamo praticato le nostre ricerche su un numero complessivo di 250 sieri così divisi:

1) malarici primitivi n. 154;
2) malarici recidivi n. 47;
3) individui normali n. 25;
4) individui affetti da affezioni varie n. 25.

I circa 200 sieri malarici esaminati erano in massima parte di malarici primitivi con forme estivo-autunnali, già intensamente chininizzati e spesso con esame di sangue negativo per plasmodi al momento delle nostre ricerche.

Quasi tutte le nostre ricerche sono state praticate su malarici in periodo di apiressia e cioè, secondo Henry, nelle condizioni adatte alla effettuazione della reazione; in qualche caso però abbiamo voluto esaminare la reazione anche durante gli accessi febbrili trovandola pure noi spesso negativa.

In un encefalitico cronico e cinque paralitici progressivi malarizzati abbiamo potuto studiare il comportamento della reazione di Henry sin dalla comparsa del primo accesso febbrile, osservando anche noi che la reazione comincia ad essere positiva in genere dopo il 6° 7° accesso (sebbene in un caso sia stata positiva già dopo il secondo accesso) (vedi tabella I).

Così abbiamo visto come la somministrazione a forti dosi di chinino, plasmochina, atebrina, pur producendo la scomparsa degli accessi febbrili e del reperto di plasmodi nel sangue non modifica che dopo un periodo abbastanza lungo la positività della reazione che rimane per vario tempo con la sua positività a testimoniare l'infezione malarica.

Abbiamo esaminato dei vecchi malarici ben curati, che da molti anni non presentavano più accessi febbrili e venuti alle nostre osservazioni per altre malattie; in questi casi la reazione è stata negativa.

Risultati.

Considerazioni e conclusioni:

Nei malarici primitivi su 154 sieri esaminati la reazione è stata positiva in 125 casi.

Nei malarici recidivi su 47 sieri esaminati la reazione è stata positiva in 41 casi.

Negli individui normali su 25 sieri esaminati la reazione è stata costantemente negativa.

Negli individui affetti da affezioni acute e croniche più svariate (com-

TABELLA I.

N.	Paralitici malarizzati	Esame del sangue		Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
1	S. Giovanni . . .	—	28-VI-32: Inoculaz. di terz. primav.		—	—
		Negativo	6-VII: 1° accesso febb.	38°	—	—
		Id.	14-VII: 6° acc. febb.	37°,7	—	—
		Pl. vivax	15-VII: Prelevamento sangue	36°,7	+++	+++
		Id.	1-VIII: Chinino			
		Negativo	3-VIII	36°		
		Id.	15-VIII	36°	+++	+++
		—	1-X	36°	—	—
2	S. Enrico	—	21-VI-32: Inoculaz. di terz. primav.		—	—
		—	23-VI: 1° accesso febb.	39°	—	—
		Pl. vivax	24-VI: 2° accesso	39°,7	+++	+++
3	C. Cesare . . . . (encefalite cronica)	—	1-IV-32: Inoculaz. di terz. primav.		—	—
		—	14-IV: 1° accesso	38°,2	—	—
		Negativo	19-IV	36°.2	—	—
		Pl. vivax	25-IV: 7° accesso	40°	+++	+++
		Negativo	9-V: Chinino; 15° acc.	36°,8	+++	+++
		Id.	10-VI	36°,2	—	—
4	M. Salvatore . . .	—	17-XI-32: Inoculaz. di terz. primav.		—	—
		—	20-XI: 1° accesso	37°,7	—	—
		Negativo	4-XII: 12° accesso		+++	+++
		—	6-XII: 14° acc; chinino		+++	+++
5	C. Enrico	—	20-XI-32: Inoculazione		—	—
		—	22-XI: 1° accesso	37°,9	—	—
		Negativo	2-XII: 5° acc.; chinino		+++	+++
		—	14-XII: Apiressia		+++	+++
		—	30-XII		—	—
6	D. Orlando . . .	—	10-XI-32: Inoculazione		—	—
		—	13-XI: 1° accesso	38°,2	—	—
		Negativo	22-XI: 7° acc.; chinino		+++	+++
		—	6-XII: Apiressia; sosp. chinino		+++	+++
		—	23-XII		—	—

TABELLA II.

N.	Malarici primitivi	Esame del sangue	Splenomegalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
7	C. Liberata	Pl vivax	++	36°,6	+++	+++
8	D. S. Pasquale . . .	Id	+	36°,7	+++	+++
9	C. Fedele	Terz. benigna, sangue negat.	++	37°	+++	+++
10	C. Giuseppe	Pl. vivax	++	36°,6	+++	+++
11	D. M. Ettore	Id.	++	36°	+++	+++
12	F. Vittorio	Id.	+	36°,7	+++	+++
13	D. Domenico	Id.	+	36°	+++	+++
14	L. Sinibaldo	Pl. falciparum	+	36°	+++	+++
15	R. Domenico	Id.	++	37°	+++	+++
16	M. Pietro	Id.	++	38°,2	+++	+++
17	D. Annibale	Id.	+	36°	+++	+++
18	C. Pacifico	Id.	+	36°,3	+++	+++
19	D. Giulio	Pl. vivax	+	36°,7	+++	+++
20	C. Aleandro	Pl. falciparum	+	36°,5	+++	+++
21	N. Enrico	Pl. vivax	+	36°	+++	+++
22	A. Luigi	Pl. falciparum	+	36°	+++	+++
23	B. Domenico	Id	+	36°,4	+++	+++
24	C. Augusto	Pl. vivax	+	37°	+++	+++
25	S. Francesco	Id.	+	36°,1	+++	+++
26	C. Carmine	Pl. falciparum	+	36°	+++	+++
27	D. A. Antonio . . .	Id.	+	36°	++	++
28	A. Giuseppe	Id.	+	36°	+++	+++
29	C. Ernesto	Pl. vivax	++	37°	++	++
30	V. Giuseppe	Id.	+	36°,1	+++	+++
31	S. Giovanni	Id.	++	36°,4	+++	+++
32	C. Antonio	Id	+++	36°	+++	+++
33	M. Leopoldo	Id	++	37°	+++	+++
34	C. Auro	Id.	++	37°,1	+++	++
35	R. Pietro	Id.	++	37°,4	—	—
36	L. Giuseppe	Id	++	36°	+++	+++
37	G. Anselmo	Id.	++	36°	—	+++
38	I. Raffaele	Pl. falciparum	+	36°	—	+++
39	M. Guido	Pl. vivax	++	36°	+++	+++
40	V. Vincenzo	Id.	++	36°	—	+++

N.	Malarici primitivi	Esame del sangue	Splenomegalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
41	D. O. Sante	Pl. falciparum	++	36°,5	—	—
42	D. Virgilio	Pl. vivax	++	36°,7	+++	+++
43	G. Torello	Id.	+	37°	—	—
44	R. Francesco	Id.	++	36°	—	+++
45	S. Rosario	Id.	++	36°	+++	++
46	S. Luigi	Id.	++	36°	+++	+++
47	T. Giovanni	Pl. praecox	++	36°	—	—
48	M. Armando	Pl. vivax	++	36°	—	++
49	M. Pietro	Terz. benigna, sangue negat.	++	36°	—	+++
50	Z. Erminio	Pl. falciparum	+	37°	++	+++
51	D. Olivo	Id.	+	36°	++	+++
52	F. Costante	Id.	++	36°,7	++	—
53	R. Nello	Id.	++	36°	—	+++
54	V. Emanuele	Id.	++	36°	++	+++
55	S. Giuseppe	Id	++	36°,8	—	+++
56	I. Francesco	Pl. vivax	+	37°	—	—
57	S. Dionisio	Id.	++	36°	—	—
58	B. Fiore	Id.	+	36°,4	—	+++
59	B. Armando	Id.	+	36°	—	—
60	D. A. Vincenzo . . .	Pl. falciparum	+	36°	+	++
61	S. Giovanni	Id.	+++	36°	—	—
62	A. Romano	Id.	++	36°	+++	+
63	M. Michele	Terz. maligna, sangue negat.	++	36°	+++	+++
64	C. Girolamo	Pl. vivax e praecox	+	36°	—	—
65	R. Novenio	Terz. maligna, sangue negat.	++	37°,2	—	—
66	B. Luigi	Pl. falciparum	++	36°	+++	+++
67	C. Bernardo	Id.	+++	36°	+++	+++
68	C. Gaspare	Id	++	36°	+++	—
69	D. Anacleto	Id.	+	36°,5	—	—
70	C. Paolo	Id	+	36°,2	+++	+++
71	N. Lorenzo	Id	+	36°,7	+++	+++
72	A. Adriano	Id	+	36°,5	—	—

N.	Malarici primitivi	Esame del sangue	Splenomegalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
73	P. Giorgio	Id.	+	36°,1	—	++
74	C. Ottavio	Id.	++	36°	—	+++
75	S. Giuseppe	Id.	++	36°	—	++
76	M. Spartaco	Id.	++	36°	—	—
77	M. Secondo	Id.	++	36°	—	+++
78	C. Domenico	Id.	++	36°	—	—
79	P. Gennaro	Id.	++	36°	+++	+++
80	A. Enrico	Id.	++	36°	—	—
81	Z. Francesco	Id.	++	36°	—	++
82	S. Giuseppe	Id.	++	36°	—	+++
83	T. Giovanni	Terz. maligna, sangue negat.	++	36°	+++	+++
84	O. Antonio	Terz. benigna, sangue negat.	++	36°	—	—
85	D. Giulio	Terz. maligna, sangue negat.	++	36°	+++	+++
86	S. Bernardo	Pl. falciparum	++	36°	—	—
87	B. Raffaele	Id.	++	36°	—	—
88	C. Armando	Pl. vivax	++	36°	—	+++
89	M. Carlo	Pl. falciparum	++		—	+++
90	I. Arturo	Id.	++		—	+++
91	D. Salvatore	Id.	+	36°	+++	+++
92	C. Ezio	Id.	++	36°,5	+++	+++
93	S. Geremia	Id.	++	36°,2	+++	+++
94	N. Ernesto	Id	++	36°,4	+++	+++
95	C. Arduino	Id.	++	36°	—	+++
96	P. Mario	Sangue negat.	++	36°,6	+++	+++
97	L. Alfredo	Id.	++	36°,3	+	+
98	L. Antonio	Id	++	36°	+++	+++
99	M. Gino	Id.	++	36°,4	+++	+++
100	R. Cesare	Id.	++	36°,5	+++	+++
101	S. Giulio	Id.	++	36°,3	+++	+++
102	M. Angelo	Id.	++	36°,4	+++	++
103	R. Renato	Id	++	36°,2	+++	+++
104	L. Nicolò	Id.	++	36°,4	++	++
105	R. Fortunato	Pl. falciparum	++	36°,2	—	—

N.	Malarici primitivi	Esame del sangue	Spleno-megalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
106	S. Benedetto	Id.	++	36°,5	+++	+++
107	S. Carlo	Id.	++	36°,5	+++	+++
108	M. Arturo	Sangue negat.	++	36°,6	—	++
109	C. Mario	Pl. falciparum	++	36°,3	+++	+++
110	B. Armando	Id.	++	36°,1	+++	+++
111	M. Antonio	Sangue negat.	++	37°	++	+++
112	L. Alessandro . . .	Id.	++	36°,7	—	+++
113	M. Luigi	Id.	++	36°,4	+	+++
114	Z. Giacomo	Id.	++	36°,8	—	—
115	I. Nicola	Id.	++	36°,3	—	+++
116	D. Giovanni	Pl. falciparum	++	36°,6	—	+++
117	A. Angelo	Id	++	36°,6	+++	+++
118	R. Angelo	Id.	++	36°,4	+++	+++
119	M. Giovanni	Id.	++	36°,1	++	+++
120	B. Andrea	Id.	+	36°	+++	+++
121	F. Luigi	Id.	+	36°	+++	+++
122	P. Sante	Id.	++	36°	—	+++
123	A. Nicola	Id.	++	36°,9	+++	+++
124	G. Felice	Id.	++	36°,5	—	—
125	B. Carlo	Id.	++	36°	—	—
126	M. Domenico	Id.	++	36°	—	—
127	C. Angelo	Id.	+	36°,3	—	+++
128	T. Giovanni	Id.	+	36°,4	+++	+++
129	O. Vincenzo	Id.	+	36°,7	—	—
130	V. Antonio	Id.	+	36°	—	+++
131	D. Alfredo	Id.	+	36°,6	—	+++
132	P. Giuseppe	Id.	+	36°,3	—	—
133	S. Pietro	Id.	+	36°,5	+++	+++
134	N. Adolfo	Id.	++	36°,2	++	+++
135	P. Giorgio	Id.	++	36°,5	—	+++
136	D. Pasquale	Id.	++	36°,1	—	—
137	D. Guerrino	Id.	+	36°	+++	+++
138	F. Vincenzo	Id.	+	36°,2	—	+++
139	A. Fernando	Id	++	36°,4	+++	+++
140	L. Antonio	Id.	++		+++	+++

N.	Malarici primitivi	Esame del sangue	Splenomegalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
141	D. Orlando	Pl. vivax	+	36°	—	—
142	M. Salvatore	Id.	+	37°	—	++
143	C. Enrico	Id.	+	36°,9	+++	+++
144	T. Cesare	Pl. falciparum	++	36°,8	++	+++
145	B. Angelo	Id.	+	36°	—	+++
146	B. Nazzareno	Id.	+	36°,3	—	+
147	T. Guglielmo	Id.	+	36°,5	—	—
148	B. Salvatore	Id.	+	36°,9	++	—
149	R. Ernesto	Id.	+	36°,3	+++	+++
150	M. Michele	Id.	++	36°,1	+++	+++
151	C. Francesco	Id.	+	37°	+++	+++
152	D. Pasquale	Id.	+	36°,5	+++	+++
153	D. Ferdinando . . .	Id.	+	36°,2	—	+++
154	D. Luigi	Id.	+	36°,6	—	+++

TABELLA III.

N	Malarici recidivi	Esame del sangue	Splenomegalia	Temp.	Ferro-flocc	Melano-flocc.
1	D. Giorgio	Pl. praecox e vivax	+++	36°	+++	+++
2	P. Francesco	Pl. vivax	+++	36°	+++	+++
3	L. Antonio	Id.	++	36°,5	+++	+++
4	P. Primo	Id.	++	36°,7	+++	+++
5	T. Remo	Id.	++	36°	+++	+++
6	D. Mario	Id	++	36°	+++	+++
7	F. Elia	Id.	++	37°	+++	+++
8	M. Annunziata . . .	Id.	++	36°,5	+++	+++
9	T. Luigi	Id.	++	36°,7	+++	+++
10	M. Stefano	Pl. falciparum	++	36°	+++	—
11	D. L. Nicola	Id.	+++	37°	+++	+++
12	B. Bernardina . . .	Pl. vivax	++	36°,5	+++	+++
13	D. A. Antonio . . .	Pl. falciparum	+++	—	+++	+++
14	P. Angelo	Pl. vivax	+++	37°	+++	+++
15	T. Leopoldo	Id.	+++	36°,7	+++	+++

N.	Malarici recidivi	Esame del sangue	Spleno-megalia	Temp.	Ferro-flocc.	Melano-flocc.
16	D. Giuseppe . . .	Id.	++	36°	+++	++
17	P. Romolo	Id.	+++	36°	+++	+++
18	P. Rodolfo	Id.	++	36°,6	+++	+++
19	C. Michele	Id.	++	37°	+++	+++
20	A. Giuseppe . .	Pl. falciparum	++	36°,4	—	—
21	P. Giuseppe . . .	Id.	++	36°	—	++
22	F. Pietro	Id.	+++	36°,4	—	+++
23	C. Mariano	Id.	+++	36°,1	—	+++
24	P. Giuseppe . . .	Id.	+++	36°	—	+++
25	L. Guerrino . . .	Id.	+++	36°	—	+++
26	A. Aniceto	Id.	++	36°	+++	+++
27	L. Antonio	Id.	++	36°	—	+++
28	F. Gabriele	Id.	++	36°,8	++	+++
29	L. Francesco . . .	Id.	+	36°	+++	+++
30	V. Mario	Id.	+++	36°	—	—
31	R. Michele	Id.	++	36°	+++	+++
32	F. Amedeo	Id.	++	36°	++	+++
33	C. Guido	Id	++	36°	—	+++
34	D. O. Carmine .	Pl. vivax	++	36°	++	+++
35	C. Angelo	Id	+++	36°	+++	+++
36	L. Francesco . . .	Id	++	36°	+++	+++
37	D. Guido	Id	++	36°	++	+++
38	C. Luigi	Id.	+++	36°	+++	+++
39	C. Angelo	Id.	++	36°	+++	+++
40	D. Giuseppe . . .	Pl. falciparum	++	36°	++	+++
41	C. Giuseppe	Pl. vivax	++	36°	—	+++
42	L. Domenico . . .	Pl. falciparum	++	36°	++	+++
43	L. Quirino	Pl. vivax	+++	36°	+++	+++
44	M. Giuseppe	Pl. falciparum	++	36°	+++	+++
45	D. Armida	Sangue negat.	++	36°	—	—
46	D. Nicola	Id	++	36°	—	+++
47	G. Leone	Id.	+++	37°	—	—

prese quelle che danno reazioni di agglutinazione specifiche, come il tifo e la febbre eruttiva, compresi luetici con R. W + + + ecc.) la reazione è stata costantemente negativa.

Le nostre ricerche vengono quindi a confermare le conclusioni di Henry dimostrando ancora una volta come la reazione sia nettamente positiva nelle forme di malaria acuta e cronica negli intervalli di apiressia (perchè durante i periodi febbrili si hanno delle reazioni leggere e spesso negative), mentre nei malarici ben trattati, e che da molti anni non presentano più accessi febbrili la reazione è negativa; all'infuori della malaria, negli individui normali o affetti da altre infezioni la reazione è negativa (nel tifo, paratifo, lues, ecc. può essere positiva solo se si tratti di individui con antecedenti malarici).

Concludendo credo di poter affermare che la reazione di Henry è dotata di notevolissima specificità e di notevole sensibilità e può quindi essere utilmente impiegata nella pratica qualora si abbia bisogno di un dato di laboratorio per avvalorare un sospetto diagnostico e dettare una direttiva terapeutica.

Anche dal punto di vista epidemiologico e sociale la malariaflocculazione presenta un grande interesse per la profilassi perchè in difetto o insufficienza dei dati parassitari, splenici o citologici la sierologia potrà essere utile per svelare gli individui infetti e per controllare su di essi gli effetti della terapia chininica.

RIASSUNTO.

Dopo avere esposto la tecnica della reazione colle semplificazioni recentemente proposte da Henry, l'Autore espone i risultati delle sue ricerche su 201 sieri malarici e in base ai risultati ottenuti (80 % di positività) che dimostrano l'alta specificità e sensibilità della reazione stessa, ritiene che questa sia di prezioso ausilio diagnostico nelle forme di malaria cronica e latente, nelle splenomegalie di origine incerta e anche, come ampiamente dimostrano le ricerche, nelle forme di malaria primitiva, nelle quali per la pronta ed intensa chininizzazione i parassiti non sono più svelabili nell'esame del sangue periferico.

BIBLIOGRAFIA.

Adida P. *La réaction de floculation dans le paludisme.* Gazette des Hôp., 10 août 1929. 1929.

Chorine V. *Réaction de Henry, etc.* Riv. di Malar., 1932, n. 3.

Corradetti A. *Le reazioni di Henry, etc.* Ibidem

Henry A. F. X. *Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre.* Congrès pour l'avancement des sciences Costantina, avril 1927 Paris Médical, 23 juin 1927.

Henry A. F. X. *La sérologie de l'infection palustre, son intérêt clinique.* Paris Médical, 28 juin 1929.

Henry A. F. X. *Sérofloculation palustre (malariafloculation).* Compte rendu du 2e Congrès International du Paludisme, Algeri, 1930.

Le Bourdellés et Liégeois. *La séro-floculation du paludisme (réaction de Henry). Son intérêt clinique.* Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. n. 27, 28 ottobre 1929.

Pozzi A. *La reazione di Henry nella malaria.* Policlinico, Sez. Medica, 1930.

Rocchi F. *Ricerche sul pigmento malarico con speciale riguardo alla reazione di Henry.* Arch. Ital. di Anat. e Ist. Patologica, 4 agosto 1930.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A Pozzi, resp

Anno XL Roma, 1° Settembre 1933 - XI Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. C. Frugoni.

Rilievi clinici e radiologici sul trattamento dell'ulcera gastro-duodenale con il benzoato di soda.

Dott. Arnaldo Pozzi, assistente effettivo.

Dott. Ludovico Sforza, assistente radiologo.

Poche questioni hanno forse appassionato tanto gli studiosi ed originato le più svariate ricerche cliniche, chimiche, sperimentali, quanto l'etiopatogenesi dell'ulcera gastrica e duodenale. Ciononostante essa vaga ancora nell'incertezza ed anzi si può dire che in alcuni casi non è dato orientarsi sulla vera causa della lesione. Se infatti è certo che l'ulcerazione è determinata dal potere digestivo del succo gastrico, si continua a discutere perchè e come quest'ultimo riesca ad attaccare in un punto circoscritto la mucosa gastrica, la quale normalmente si sottrae alla sua azione deleteria e come la lesione in genere tenda a permanere e non a ripararsi.

Un fatto resta tuttavia assodato dalle molteplici ricerche anatomiche, cliniche, sperimentali, e cioè che la condizione essenziale per lo sviluppo di un'ulcera gastrica va ricercata in una modificazione dello stato di nutrizione e di vitalità di quel tratto della mucosa gastrica, su cui l'ulcera viene ad impiantarsi.

In altri termini il succo gastrico inizia la sua azione digestiva non appena la mucosa dello stomaco venga ad essere menomata nella sua resistenza (sia per una lesione del suo rivestimento epiteliale sia per un'alterazione qualitativa o quantitativa della sua irrorazione sanguigna). Incerte invece sono le

nozioni che si possiedono sulle cause vere della primitiva offesa della mucosa gastrica, come pure sulle ragioni della scarsa tendenza alla cicatrizzazione della consecutiva perdita di sostanza (Gasbarrini).

Elencare le numerosissime e svariate ipotesi che a tale riguardo sono state formulate dai vari AA. sarebbe ora troppo lungo e d'altra parte esorbiterebbe dall'indole di questo lavoro: è d'uopo tuttavia ricordare almeno le principali, anche perchè, a molte di esse, fanno riscontro le diverse terapie proposte per il trattamento medico dell'ulcera gastro-duodenale.

La teoria secretoria, ammessa fin dai primi osservatori, secondo la quale l'ulcera potrebbe essere la conseguenza di una digestione patologica dei tessuti da parte dei succhi gastrici, viene oggi concepita non tanto più verso un innalzamento assoluto della secrezione gastrica, quanto dalla differenza tra questa secrezione, considerata nella sua componente acida, e la secrezione alcalina duodeno-pancreatica-biliare.

Secondo alcuni AA. infatti questo rapporto verrebbe ad essere mantenuto, entro determinati limiti costanti, a mezzo del rigurgito duodenale di Boldireff, da un'azione diretta della secrezione alcalina duodenale sulla regione antrale, ritenuta zona riflettogena della secrezione acida. Nell'ulcera la capacità di livellamento cederebbe bruscamente, verso la fine del vuotamento gastrico, dando luogo secondariamente a spasmo del piloro e dolore, mentre successive ingestioni di cibo eserciterebbero un'azione calmante, per il fatto che le proteine verrebbero a legare l'eccesso dell'acido cloridrico (Mintz).

Eventuali rapporti di successione tra gastrite ed ulcera furono già prospettati dal Cruveilhier, ma è sopratutto merito del Konjetzny aver considerato il fattore flogistico primitivamente responsabile; Virchow e Hayem hanno creduto che nella genesi dell'ulcera parte preponderante fosse dovuta ad alterazioni circolatorie (trombosi arteriose e venose, emorragie interstiziali, ecc.), mentre dopo che Pawlow e la sua scuola dimostrarono l'intercorrente rapporto tra vago e stomaco, si è pensato che il fenomeno patogenetico dell'ulcera fosse da ricercare in un profondo turbamento dell'innervazione vagale (teoria nervosa). Pende anzi colloca l'ulcera gastrica tra le sindromi che Egli designa col nome di chemioneurosi, perchè riconosce che essa è dovuta a squilibri nervosi e chimici allo stesso tempo.

L'ipersecrezione cloridrica quindi che prima era ritenuta la causa determinante, sarebbe invece la conseguenza di un'irritabilità vagale, ossia l'effetto e non la causa. Questo perturbamento nervoso che rappresenterebbe la genesi più probabile dell'ulcera gastrica, può essere a sua volta l'espressione di un turbamento patologico neuro-endocrino che indurrebbe nell'organismo tale stato d'irritabilità variamente denominata: vagoestesia (Castellino), vagoirritabilità (Pende) o vagotonia (Eppinger ed Hess) che potrebbe essere anche regionale.

Oltremodo suggestiva è pure la teoria anafilattica (Cesaris Demel), che interpreta l'ulcera come conseguente ad un fenomeno di Arthus, a una anafilassi locale della mucosa gastro-duodenale ipersensibilizzata verso un antigene proteinico, o come una manifestazione locale di un fenomeno anafilattico generale, affermazioni che recentemente sono state integrate ed allargate dalle esperienze di Alessio, condotte dietro consiglio del nostro Maestro. Sono state invocate inoltre azioni infettive locali da parte di miceti (Askanazy), o di batteri (Rosenow), l'isogastrotossina (Miyagawa), la spasmofilia da ipoparatiroidismo (Pelier, Gadaleta), la reazione acida dei tessuti (Balint).

Una certa importanza è stata pure assegnata, sopratutto per spiegare la cronicizzazione dell'ulcera gastrica, a particolari condizioni generali individuali e costituzionali; l'abito astenico o linfatico sarebbe favorevole allo sviluppo della malattia.

Anche il trauma *ab ingestis* è stato preso in considerazione (Aschoff) ed anzi, basandosi su alcune proprie esperienze, Baggio darebbe ad esso importanza fondamentale, quando è associato al fattore secretorio (teoria traumatico-digestiva). La concezione dello sviluppo dell'ulcera, secondo Leotta, è differente invece da tutte quelle finora ammesse. Per il Leotta l'ulcera si inizia da una localizzazione flogistica sulla sierosa della piccola curvatura dello stomaco o del bulbo duodenale che può presentarsi in forma di una sclerosi parietale o di una aderenza fibrosa più o meno identica a tutte le altre lesioni periviscеritiche della sindrome addominale destra. Nel primo periodo la flogosi è limitata alla sierosa e sottosierosa, mentre integri o quasi sono ancora gli strati sottostanti. In una fase più avanzata, approfondendosi la flogosi, si arriva allo stadio intermedio che il Leotta chiama preulceroso che è caratterizzato da lesioni flogistiche a carattere infiltrativo e proliferativo connettivale estese oltre che alla sierosa e sottosierosa anche alla muscolare ed alla sottomucosa. Tali lesioni flogistiche portano alterazioni e trombosi dei vasi e dei vari strati della parete che, riducendo l'irrorazione sanguigna, diminuiscono la vitalità della mucosa, la quale non è più capace di opporre la naturale resistenza all'azione digestiva degli acidi e cade in disfacimento: l'ulcera è così formata.

Queste diverse concezioni patogeniche naturalmente, come già accennato, non potevano mancare di riflettersi sull'indicazione terapeutica dell'ulcera e così si comprende come numerosissimi siano stati i rimedi preconizzati. Bergmann ad es. fece uso dell'enteroproteinoterapia, Duval della vaccinoterapia streptoenterococcica; Grave, Vines, hanno usato con affermato vantaggio gli estratti di paratiroidi; Folgelson pubblicava nel 1931 risultati brillantissimi ottenuti con l'uso di mucina. Altri ancora (Alperne, Bensuglow), avrebbero avuto risultati favorevoli con iniezioni quotidiane di 20-30 u. di insulina; mentre da Boldjreff è stata vantata la cura con preparati di bile e colesterina.

Glessner di Vienna, qualche anno fa, basandosi sul alcune osservazioni sperimentali, proponeva per la cura dell'ulcera iniezioni intracutanee di pepsina al 10 %, affermando di aver ottenuto nel 72 % dei casi miglioramento, scomparsa dei dolori e modificazioni del reperto radiologico. Loeper allora per diminuire la causticità della pepsina vi associò il benzoato di Na al 20 %: con tale formula numerosi preparati commerciali, per qualche tempo, hanno dominato nel trattamento dell'ulcera, ma oggi, dopo i primi entusiasmi, pochi sono ancora i sostenitori di tale metodo.

Da Weiss e Aron di Strasburgo è stata proposta una terapia con gli aminoacidi. Tali AA. avendo, per derivazione del duodeno nell'ileo terminale, determinato nei cani la produzione di lesioni ulcerose, hanno pensato che esse fossero dovute a carenza di aminoacidi, essendo bastato sottoporre i cani ad iniezioni quotidiane di una soluzione di triptofano e di istidina per evitare la comparsa di dette ulcere, mentre gli animali controllo soccombevano tutti. Cinque ulcerosi, scelti a caso, beneficiarono largamente di iniezioni di aminoacidi, perchè dopo una serie di 20 punture, gli AA. riferiscono che tutti i

segni clinici e radiologici dell'ulcera erano scomparsi. I risultati degli AA. strasburghesi non sarebbero stati però confermati da altri (Lenormand).

La cura medica dell'ulcera gastro-duodenale è sembrata finalmente entrare nella sua fase risolutiva lo scorso anno, allorchè Bazzano al 38° Congresso di Medicina Interna, comunicava i risultati veramente straordinari da lui ottenuti con il Benzoato di Na al 25 % introdotto per via endovenosa nella Clinica delle Malattie professionali di Milano. Bazzano infatti riferiva che con tale trattamento su 72 casi curati fino al 30 settembre u. s. aveva ottenuto 70 guarigioni cliniche e radiologiche, dopo un periodo variabile dalla 20ª alla 30ª iniezione endovenosa. Gli ammalati erano tenuti ad alimentazione normale, unicamente privata di alcool, cibi drogati, acidi o piccanti; veniva loro proibito rigorosamente il fumo, essendo risultato al Bazzano che nei fumatori i disturbi si dileguavano con maggiore lentezza. Nessun fatto di intolleranza o di alterazioni di funzionalità a carico dei vari organi era stato mai notato dal Bazzano nei casi trattati ed anzi le ricerche a tal uopo eseguite risultarono tutte negative, avendo messo solo in evidenza una lieve azione ipotensiva transitoria constatata dopo l'introduzione endovena del Benzoato. Nella maggioranza dei casi invece, già dopo le prime 10 iniezioni, è facile assistere ad una notevole diminuzione della sintomatologia dolorosa e dei vomiti ed in seguito il miglioramento è sempre più progressivo sino ad aversi la scomparsa completa della sensibilità alla pressione della regione dolente.

Naturalmente il malato così migliorato nelle sue condizioni fisiche, riacquista rapidamente il suo peso corporeo, nel mentre che gli esami coprologici confermano il regredire della lesione con la diminuzione ed infine con la scomparsa del sangue occulto dalle feci. Radiologicamente si nota la scomparsa delle immagini di nicchia, degli spasmi e delle contratture, mentre appaiono in parecchi casi deformazioni cicatriziali e briglie aderenziali (Bazzano).

Da Bazzano sarebbe stato osservato che il Benzoato di Na dimostra in vitro una spiccata azione antipepsinica, diminuendo il potere proteolitico del succo gastrico, anche quando venga aggiunto dell'HCL per compensare quella parte neutralizzata dal Benzoato. Riguardo quindi all'interpretazione del meccanismo dell'azione terapeutica, Bazzano ritiene che il Benzoato prepari nei tessuti uno stato di cose favorevoli ai processi di riparazione e di cicatrizzazione dell'ulcera, coll'eventuale concorso della formazione di acido benzoico; d'altra parte il diminuito potere proteolitico della pepsina secreta nei soggetti trattati con benzoato inibirebbe il processo di autodigestione della mucosa. Non sembrerebbe doversi trattare di una diminuzione dell'acidità gastrica, perchè sotto l'azione del benzoato si è osservata diminuzione dei valori acidi solo nella metà dei casi, mentre in altri si sarebbe osservato invece un aumento.

Nonostante i brillanti risultati ottenuti, Bazzano tuttavia prudentemente considerava tali guarigioni provvisorie e si riprometteva di estendere maggiormente la casistica e di seguire più a lungo i casi trattati per poter parlare con più sicurezza della reale efficacia del Benzoato nell'ulcera gastrica e duodenale.

I risultati comunicati dal Bazzano erano tuttavia già più che sufficienti per stimolare gli internisti a prendere in viva considerazione tale metodo di cura, ed infatti, da più parti, s'iniziarono subito osservazioni di controllo, ma,

quelle almeno fin'ora note, avrebbero portato conferma a quanto osservato nella Clinica di Milano.

Così Parenti ha potuto riferire che su 10 casi trattati, in 4 era stata notata scomparsa dei sintomi soggettivi, obiettivi e radiologici, tanto da poter parlare di guarigione; negli altri 6 casi si aveva avuto miglioramento dei sintomi soggettivi e funzionali e radiologicamente impiccolimento della nicchia. Ugualmente Cecchini, su 12 casi sottoposti al trattamento del Benzoato di Na, dichiara di aver ottenuto dopo 20-30 iniezioni endovenose la rapida cessazione dei fenomeni evolutivi ulcerosi locali ed un pronto processo di riparazione in ben 11 casi, la cura avendo fallito solamente in un caso di gastrite ulcerosa.

D'altra parte Bazzano stesso, con successive comunicazioni (1), dichiarava di essere in grado di confermare i risultati già in precedenza annunziati e ciò sia in base ad una statistica personale raggiunta di oltre 100 curati, sia per le dichiarazioni pervenutegli, anche dall'estero, di altri sperimentatori del metodo.

***

Se non è logico rifiutare *a priori* o schierarsi sistematicamente, come di frequente accade, di fronte ad ogni nuovo tentativo terapeutico, perchè a volte, studiato e perfezionato, può rappresentare contro ogni aspettativa una vera conquista della medicina, non è però d'altra parte esatto lasciarsi facilmente impressionare da successi transitori o incompleti, specie in un campo come quello della terapia, ove a volte, da una cura più o meno opportuna, può dipendere la salvezza del paziente.

Non tanto quindi per ragioni di controllo, quanto unicamente per renderci personalmente conto dei reali vantaggi del metodo Bazzano, abbiamo sottoposto, dall'ottobre scorso, nella nostra Clinica al trattamento del Benzoato di Na, quasi tutti i pazienti affetti da ulcera gastrica o duodenale venuti alla nostra osservazione.

In special modo però ci siamo proposti di seguire oltre il decorso clinico, le eventuali modificazioni radiologiche, (come quelle forse più attendibili cui riferire la guarigione dell'ulcera) tanto più che nè nelle osservazioni di Bazzano, nè in quelle degli altri sperimentatori figuravano radiogrammi dimostrativi.

Anzitutto, è possibile però radiologicamente avere dati sicuri sulla guarigione o meno di un'ulcera duodenale, o in altre parole la scomparsa dell'immagine *a nicchia* è un dato sicuro per concludere sulla guarigione dell'ulcera?

Per rispondere dobbiamo riportarci un momento al quadro radiologico dell'ulcera duodenale ed all'interpretazione oggi comunemente accettata. Per stabilire la presenza di un'ulcera il segno radiologico necessario è quello *diretto* della presenza della nicchia o di equivalenti della nicchia; i segni *indiretti* a carico dello stomaco hanno un valore relativo perchè comuni anche ad altre malattie (Busi).

L'ulcera del duodeno riproduce in miniatura quello che si riscontra nell'ulcera della piccola curvatura: estroflessione, spasmo controlaterale. Così nel bulbo: estroflessione, contrazioni spastiche sulla curva del bulbo (difetto

---

(1) BAZZANO. Medicina del Lavoro, aprile 1933.

del contorno bulbare o segno di Cole, posizione asimmetrica del piloro per retrazione della piccola curva bulbare o segno di Akerlund, tasche o formazioni diverticolari del bulbo).

Il segno essenziale è la nicchia che può essere vista di profilo (come una estroflessione) o di faccia (ombra tonda sulla parete): la stessa nicchia può essere vista a secondo dell'incidenza dei raggi sotto queste due varietà, o divenire in rilievo, quando, con la compressione dosata, si facciano scomparire le pliche sottili della faccia anteriore e si facciano rimanere le pieghe più dure della faccia posteriore che spesso hanno direzione convessa e raggiata.

I bordi dell'ulcera rilevati intorno al cratere (ulceri callose) formano un anello che, radiologicamente è individualizzabile (come anello negativo) sia di faccia sia di profilo (vallo dell'ulcera) e che può prendere valore decisivo, anche nel caso di una non perfetta visione della nicchia. Le ulcere piane mucose e specialmente le ulceri delle 2 faccie sono invece più facilmente riconoscibili per un'alterazione del rilievo interno (autoplastica della mucosa di Forsell): attorno all'ulcera l'edema della mucosa o lo spasmo della muscolaris mucosae formano anche in questi casi il « ringwall »: l'ulcera viene a trovarsi nel fondo della mucosa sollevata tutt'attorno e, se del materiale opaco vi penetra, anche in questo caso l'ulcera piana si manifesta come una nicchia che nel caso dell'ulcera callosa sarebbe dato essenzialmente dal cratere e nel caso dell'ulcera piana dal sollevamento della mucosa edematosa.

Se su questo meccanismo di interpretazione sono stati sollevati di recente dei dubbi (Vita: meccanismo analogo nei due casi; da sfiancamento della muscularis propria) sta il fatto che nell'ulcera piana condizione essenziale è la modificazione autoplastica della muscolaris muc. che spasticamente si atteggia a vallo attorno all'ulcera.

Si comprende allora come un'ulcera piana possa variare da un giorno all'altro tanto che un ricercatore può vederla un giorno e l'altro no, e come pure può riuscir difficile individualizzarla dopo un certo periodo di cura.

L'aspetto raggiato delle pliche manca in genere nelle ulcere fresche: il segno è presente specie in quelle croniche con incipiente cicatrizzazione. La deformazione fissa sul contorno bulbare può essere espressione di cicatrice, ma in realtà per dire che l'ulcera è guarita debbono essere scomparsi non solo i segni diretti, ma anche gli indiretti, un tempo di grande importanza, e che ci dicono che qualche cosa di attivo esiste ancora, se non coesistono altre cause morbose cui possono essere subordinati.

***

La nostra casistica comprende circa 20 casi, numero se non ragguardevole tuttavia bastante per offrire sufficienti criteri di valutazione. Nel riferire le anamnesi viene riportata solamente la parte riguardante l'affezione gastrica; per brevità sono omesse anche tutte le altre ricerche collaterali, naturalmente eseguite, oltre l'indagine radiologica ed il sondaggio gastrico.

CASO I. — Pal. Giuseppe, anni 40. Nulla nell'anamnesi famigliare. Ha goduto sempre buona salute fino a 3 anni fa, quando ha cominciato a soffrire di crampi alla reg. epigastrica, cui però il p. non fece molta attenzione, sopratutto perchè cedevano facilmente all'ingestione di bevande o di cibo. Un mese fa i dolori sono divenuti quotidiani, insor-

gendo costantemente 3-4 ore dopo i pasti accompagnati da bruciore all'epigastrio e forte senso di acidità. Mai vomito, mai ematemesi. Alvo regolare. In questi ultimi tempi il p. dice anche di essere molto dimagrito. Entra in clinica il 29-III. Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 3,65 ‰; A. T. = 3,90 ‰; Hb. ass.; acido lattico assente.

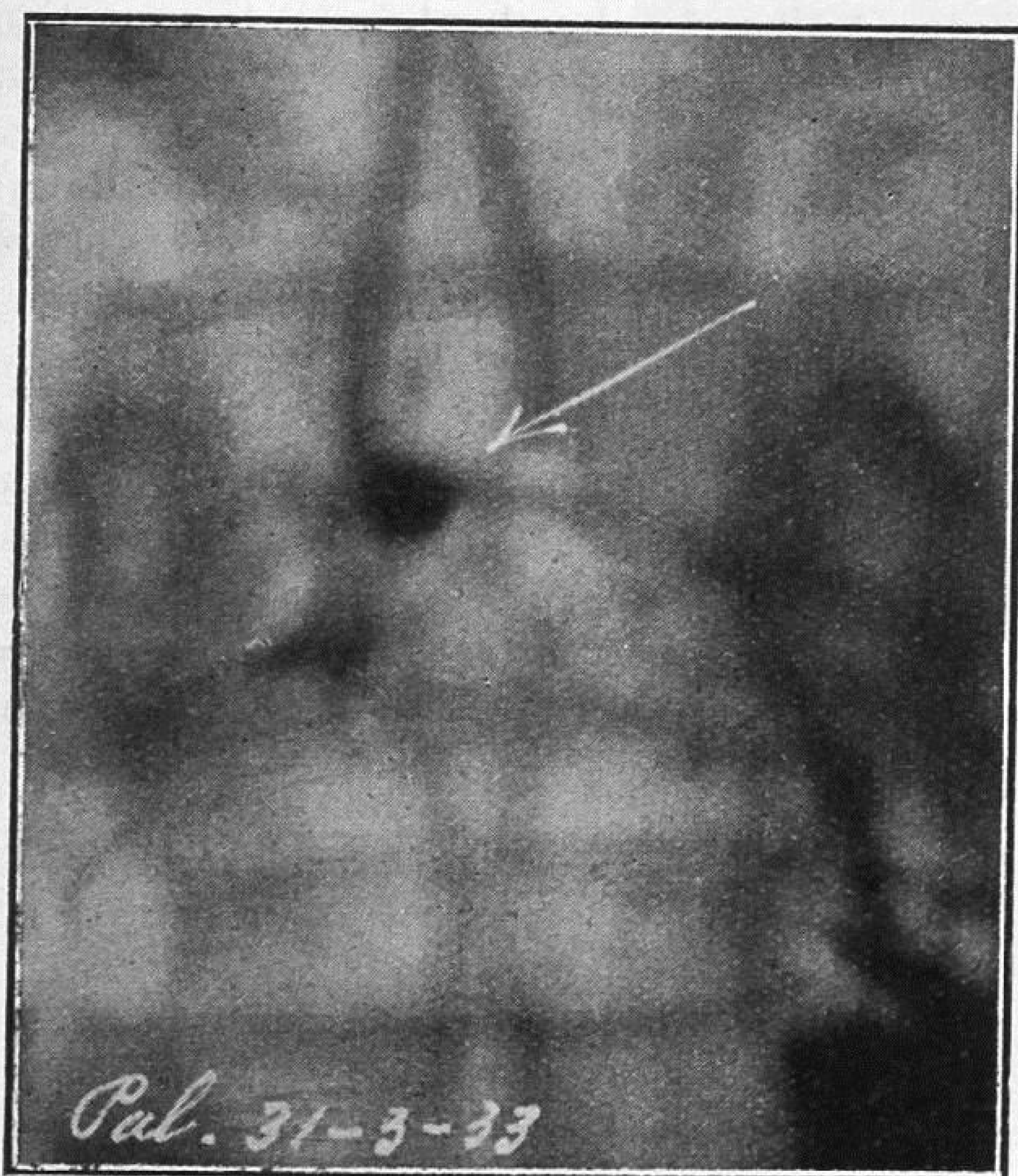


FIG. 1.



FIG. 2.

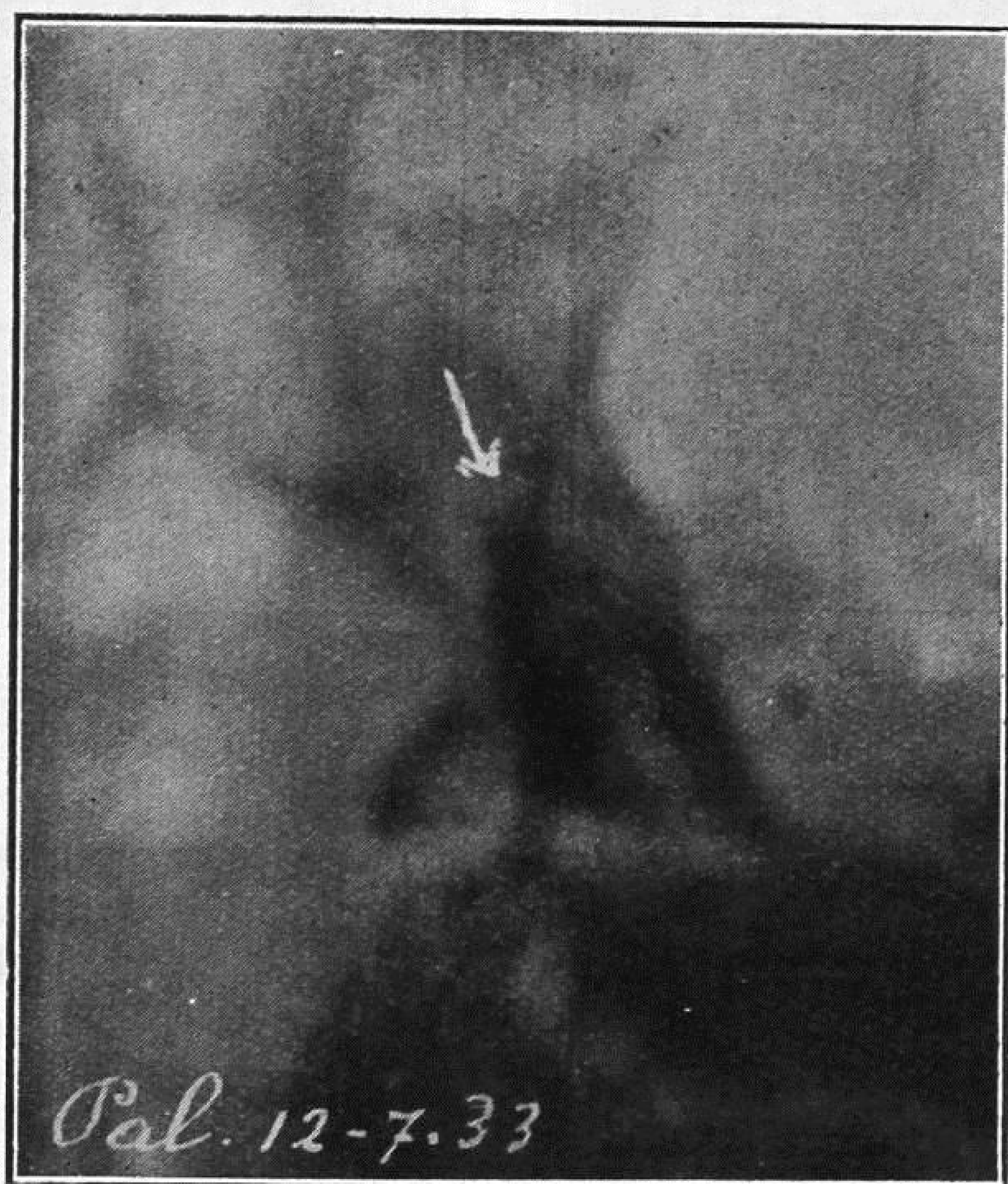


FIG. 3.

Esame radiologico: Presenza di nicchia duodenale alla reg. del bulbo, a 2 dita circa dal piloro (fig. 1) dolentissima alla pressione.

Inizio terapia Benzoato 2-IV. Dopo le prime 4-5 iniezioni endovenose il p. afferma che i dolori epigastrici sono divenuti ancora più intensi del solito (tanto che occorre ricorrere alla somministrazione di bellafollina) ed anche le eruttazioni acide sono più frequenti. In seguito però i dolori man mano diminuiscono e dopo la 30ª iniezione, i

dolori sono quasi scomparsi, pur residuando bruciore ed eruttazioni. Il controllo radiologico (2 maggio) dopo 31 iniezioni è identico al reperto precedente.

Si prosegue la terapia, ma il p. continua a lamentarsi anche dopo la 50ª iniezione, di senso di peso dopo i pasti e di bruciore all'epigastrio, sopratutto alla sera. Alla 60ª iniezione endovenosa il p. dice di avere solo saltuariamente un po' di bruciore. Il controllo radiologico (30 giugno) dopo 88 iniezioni dà: bulbo duodenale deformato, spastico allungato con persistenza della immagine della nicchia, un po' più piccola (fig. 2). Scomparso completamente il dolore alla pressione.

Si fanno ancora 12 iniezioni end. Alla 100ª iniezione il controllo radiologico dava: bulbo retratto e difficilmente riempibile; si osservano delle pliche raggiate convergere verso un punto opaco, che non ha i caratteri radiologici di una vera nicchia, ma portato a confronto dei precedenti radiogrammi, corrisponde alla sede della nicchia (fig. 3).

Caso II. — Cas. Dante, anni 32. Ha sofferto di broncopolmonite a 21 anni, è stato operato di ernia ing. sin. a 22 anni. Nel settembre 1932 bruciore all'epigastrio specie dopo mangiato che perdurò circa 15 giorni. Stette quindi bene per 1 mese, poi il p. cominciò ad avvertire dolori all'epigastrio con irradiazioni specie al fianco sin. I dolori insorgevano spesso a digiuno, scomparivano con l'ingestione di cibo, per tornare 3-4 ore dopo, in-

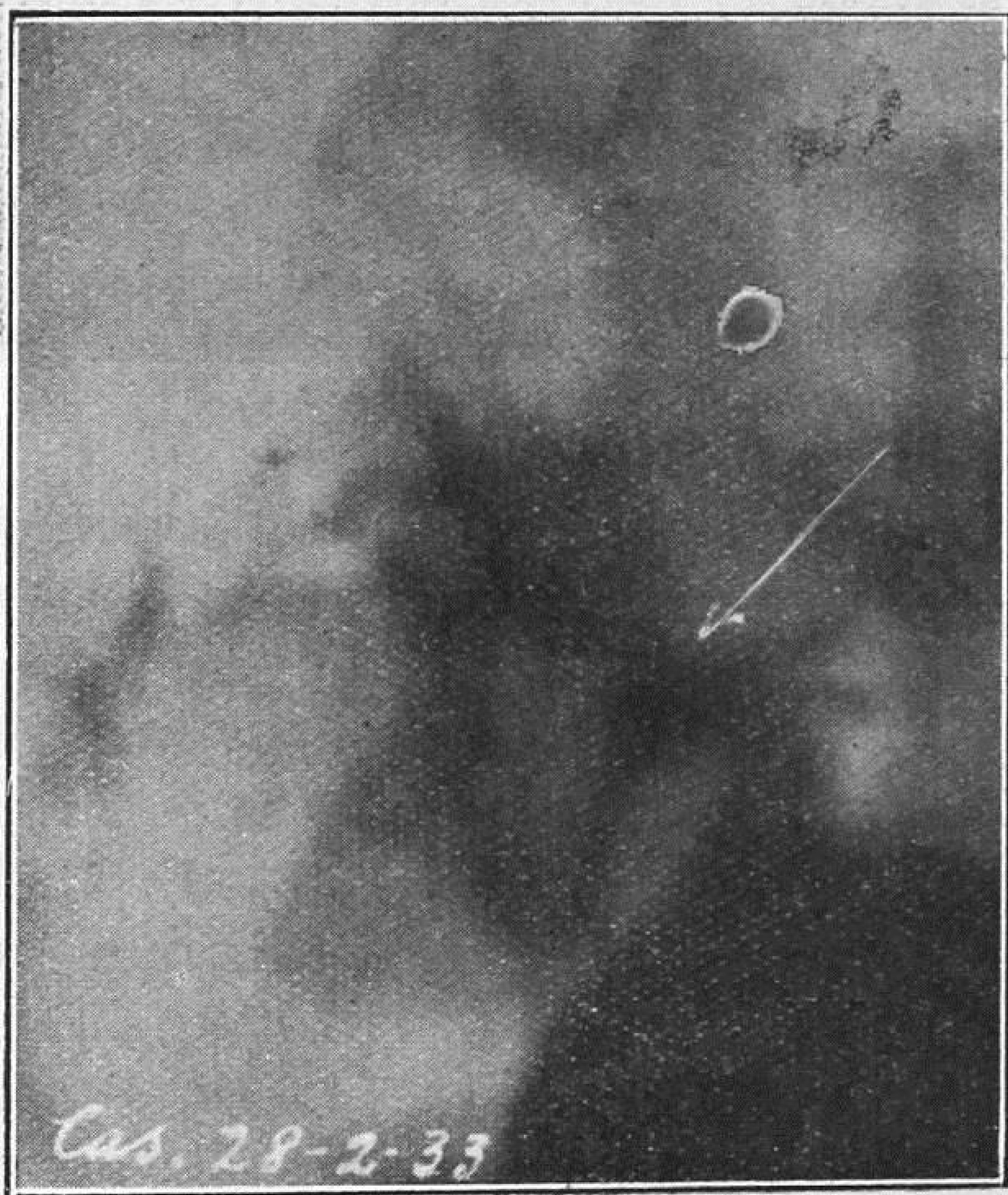


Fig. 4.

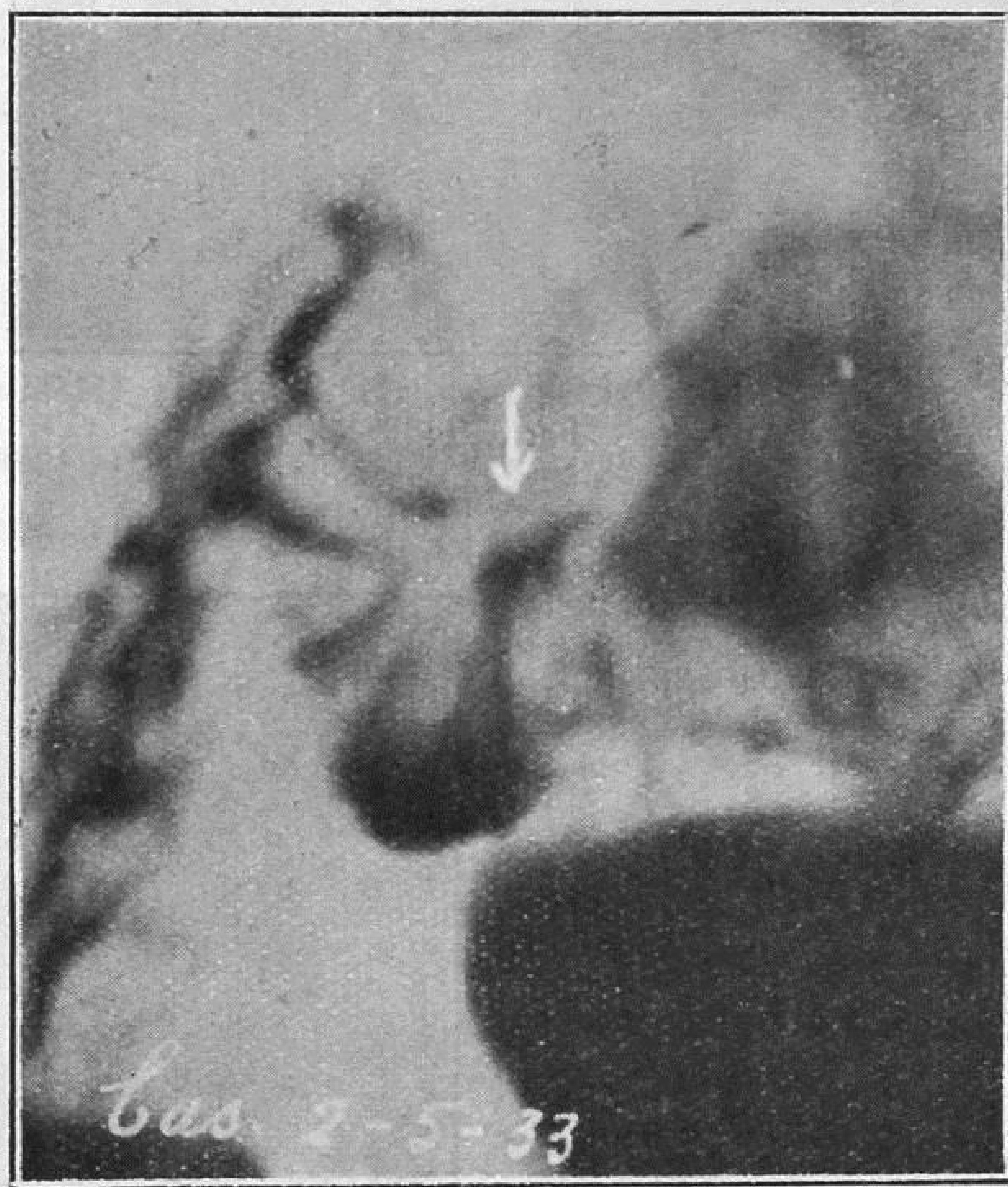


Fig. 5.

sieme a senso di bruciore. Dapprima intervallati da qualche giorno di benessere, in seguito i dolori divennero sempre più frequenti, tanto che il p. si asteneva quasi dal mangiare. Da 1 mese le sofferenze del p. sono peggiorate: il dolore è quasi continuo, ha forte senso di bruciore. È dimagrito di circa 3 Kgr. È stato sempre forte fumatore e bevitore. Entra in Clinica il 27-II-1933.

Sondaggio gastrico: Reazione acida; HCl = 1,53 ‰; A. T. = 3,79 ‰; Hb. tracce; acido lattico assente.

Esame radiologico: Duodeno deformato dolente al bulbo, ove si osserva un'immagine riferibile a nicchia. Nulla al tenue (fig. 4).

Il 7-III si inizia cura Benz. Na. Alla 20ª iniezione il p. dice che il dolore è divenuto più tollerabile, permane l'acidità ed il bruciore; alla 45ª iniezione il p. si lamenta ancora di eruttazioni acide, ma il dolore è scomparso. Il controllo radiologico dopo 55 iniezioni (2-V) dà: lo stomaco prima ipertonico, con peristalsi vivace e profonda sulle due curve, si è normalizzato notevolmente. Permane però la forma spastica del duodeno e la immagine di nicchia della parete (fig. 5). Si continua cura con Benzoato. Alla 86ª

iniezione endov. il p. non si lamenta più di alcuna sofferenza gastrica. Dice di sentirsi benissimo; è aumentato di circa 3 Kgr. Controllo radiologico (5-VI): Piloro leggermente eccentrico. Bulbo duodenale piccolo, deformato, con persistenza della immagine di nicchia. Non dolente alla pressione (fig. 6).

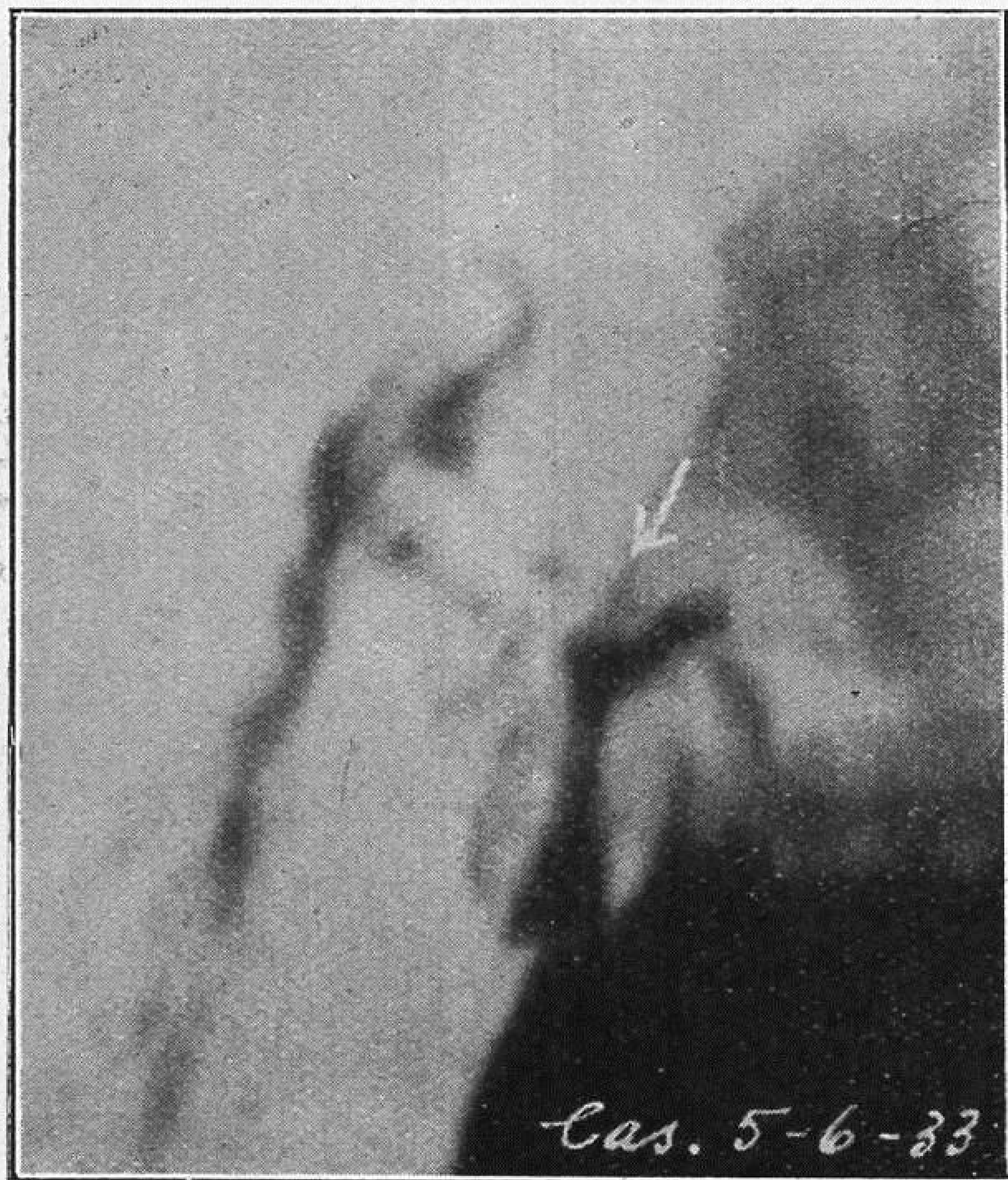


FIG. 6.

Si fanno ancora altre 14 iniez. endovenose: lo stato del paz. è ottimo. Alla 100ª iniez. endovenosa radiologicamente si ha ancora la persistenza della immagine della nicchia. Il bulbo è piccolo (microbulbo), sono però notevolmente diminuiti i segni indiretti sia gastrici che duodenali, la funzionalità è buonissima, manca il dolore alla pressione.

CASO III. — Pap. Romeo, anni 25. Non ricorda di essere stato mai malato fino a 6 anni fa, quando dopo forte ingestione di alcool, cominciò a soffrire di bruciore all'epigastrio e di dolori che insorgevano indifferentemente nella giornata o nella notte senza rapporto con i pasti. A volte aveva anche vomito fortemente acido, dopo di che il p. si sentiva più sollevato. Sottopostosi spontaneamente a dieta lattea assoluta, il p. notò notevole miglioramento e per circa 2 anni il p. è stato relativamente bene. Nel 1929 dopo altro eccesso alcoolico, nuova comparsa dei dolori che assumono questa volta netto rapporto con l'ingestione dei cibi, e vomiti, a distanza di 3-4 ore dai pasti. Eruttazioni acide frequenti. In tali condizioni il p. entra in Clinica il 3-XI-1932.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 3,10 ‰; A. T. = 3,50 ‰; Hb. tracce; ac. lattico assente.

Esame radiologico: notevole ectasia gastrica. Nessun accenno di peristalsi. Il bulbo duodenale irregolare, mostra sotto compressione la presenza di una figura che può riportarsi ad una nicchia. Il vuotamento si prolunga oltre le 9 ore dall'ingestione. Nulla al tenue.

Dopo aver sottoposto il p. per qualche giorno a lavaggi gastrici e ad intensa cura di antispastici (bellafollina) con scarso risultato il 3-XII si inizia terapia con Benz. Alla 25ª iniez. end. il p. dice che il senso di bruciore è notevolmente diminuito, ma i dolori ed il vomito sono immutati. Il sondaggio gastrico, ripetuto a tale epoca, dà: Reaz. acida; HCl = 1,29 ‰; A. T. = 2,15 ‰; Hb. tracce. Si fanno altre 20 inieizoni endovenose, ma vedendo che il p. non ne ritrae alcun vantaggio, si decide per l'intervento operatorio ed il p. viene trasferito nella Clinica Chirurgica.

CASO IV. — Maz. Giuseppe, anni 36. Nell'anamnesi remota si registra infez. tifoide a 17 anni; tonsilliti ripetute per cui qualche anno fa tonsillectomia. Nel 1928 il p. ha cominciato ad avvertire eruttazioni acide e crampi all'epigastrio che insorgevano specie

a digiuno e che cedevano con l'ingestione dei cibi. Tali disturbi duravano 3-4 giorni, intervallati poi da periodi di assoluto benessere. Da principio il p. non vi pose attenzione, ma dopo circa 1 anno i dolori e l'acidità divennero più frequenti per cui il p. si sottopose a cure alcaline. Notevole miglioramento durato più di un anno. Nel dicem-

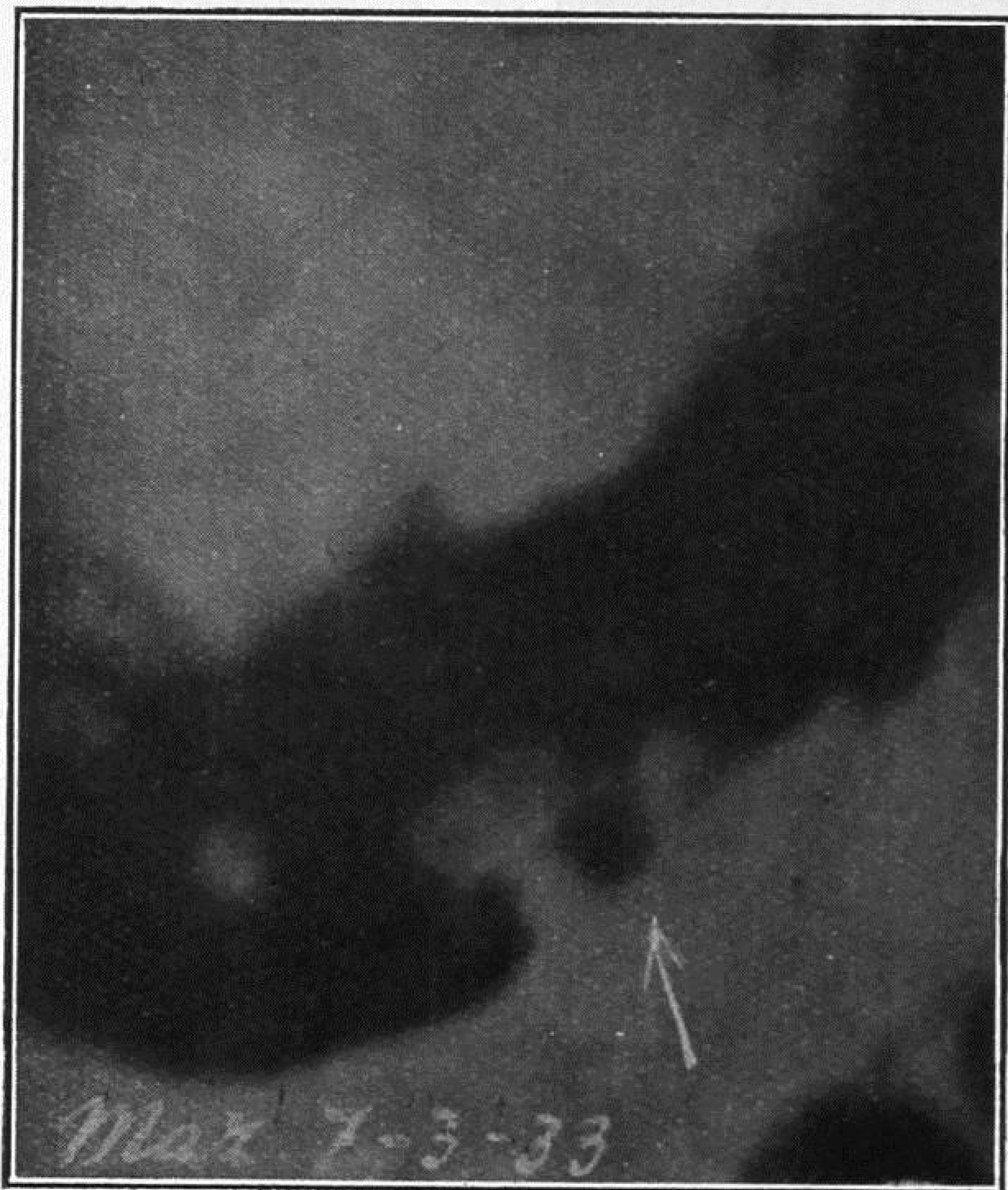


FIG. 7.

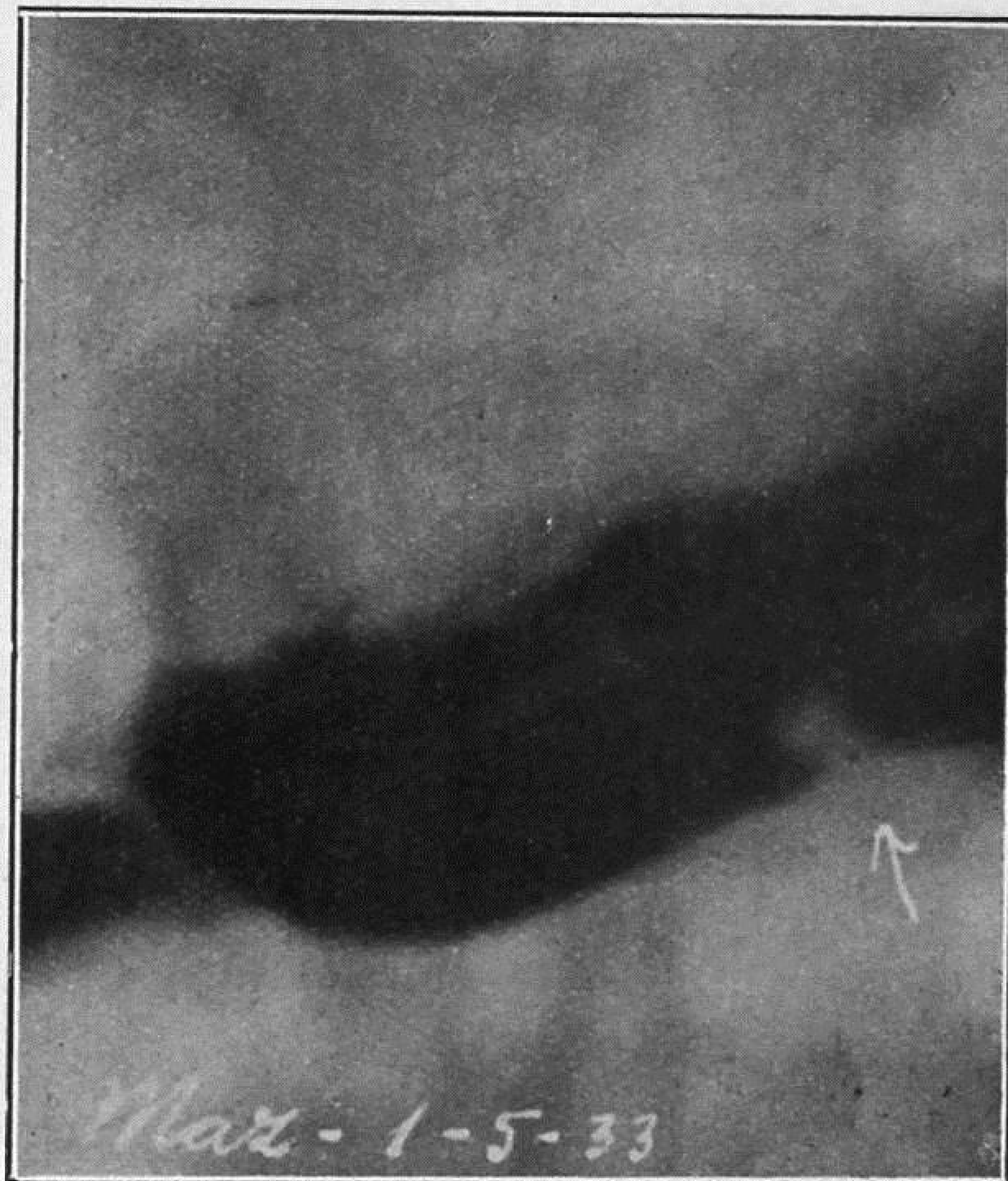


FIG. 8.

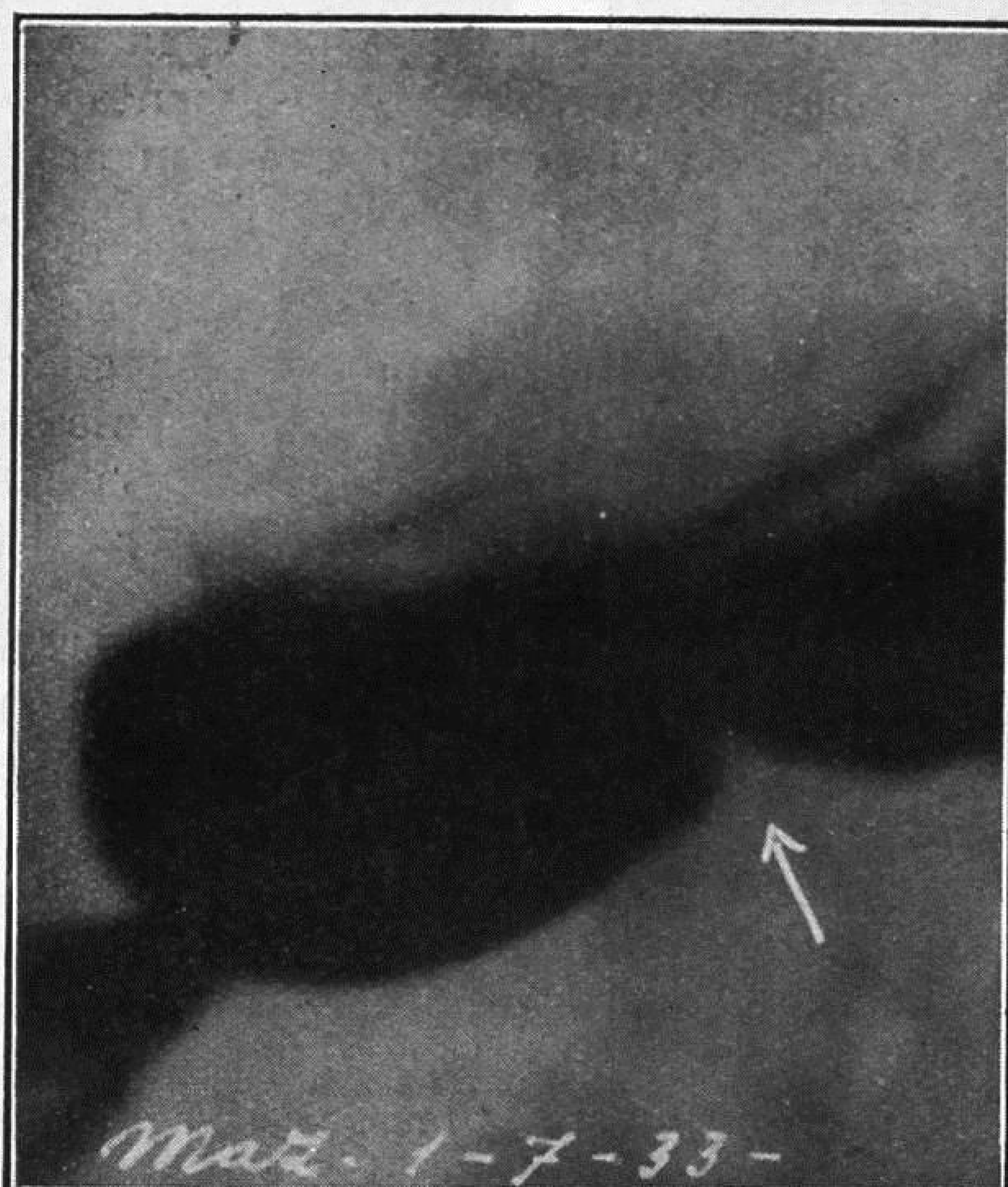


FIG. 9.

bre 1932 insorsero nuovamente dolori all'epigastrio, quasi continui, intensi tanto da costringere spesso il p. a curvarsi su se stesso, con la quale manovra si attenuavano un poco. I dolori cedevano all'ingestione di cibo, erano sempre accompagnati da forte acidità e bruciore. Il p. è fortemente astenizzato.

Esame radiologico (7-III): Sulla parete gastrica post. (reg. antrale presso la grande

curva) si osserva, a piccolo e medio riempimento un'immagine di nicchia; tale punto appare nettamente dolente alla pressione; tutta la reg. antrale è spastica (fig. 7).

Inizio terapia Benz. 10-III-1933. Man mano che si procedeva nella cura il p. notò subito un progressivo miglioramento delle sue condizioni fisiche. Alla 20ª iniezione anche la sintomatologia gastrica cominciò ad attenuarsi; alla 40ª iniezione il p. non avvertiva più dolori; accusava ancora però bruciore ed acidità. Dopo 50 iniezioni (1-V) l'esame radiologico dava: Nella stessa zona dell'antro persiste spasmo costante, alla palpazione assolutamente indolente senza che si riesca a mettere in evidenza, con vari accorgimenti tecnici, la nicchia (fig. 8).

Si continuano le iniez. endovenose ed il p. alla 60ª iniez. afferma di sentirsi bene. Solo saltuariamente ha qualche eruttazione acida, per cui viene prolungata la cura. Il controllo radiol. (1°-VII-1933) dopo 106 iniez. endovenose conferma il precedente esame e rileva una notevole diminuzione dello spasmo, che però sempre persiste (fig. 9).

Caso V. — Gaspar. Pietro, anni 54. Ha cominciato a soffrire di carie dentaria a 15 anni, per cui ha perduto moltissimi denti. Nel 1928 trauma da scheggia acciaio nell'occhio s. per cui notevole diminuzione del visus. È stato sempre piuttosto forte mangiatore e bevitore, discreto fumatore. 3-4 anni fa il p. cominciò a soffrire di eruttazioni acide specialmente dopo i pasti, cui non pose attenzione fino a 2 anni fa, quando comparve anche senso di languore, a volte vero dolore, all'epigastrio che si calmava con l'ingestione di cibo. Sottopostosi a cure alcaline il p. ne ritrasse scarso risultato ed anzi 6-7 mesi fa oltre all'accentuarsi del dolore all'epigastrio, comparve vomito e senso di gonfiore all'addome. Il vomito preceduto da nausea, conteneva quasi sempre residui alimentari dei pasti precedenti. Il p. finì di astenersi quasi dal mangiare, sicchè in breve dimagrì moltissimo e divenne fortemente astenico. Entra in Clinica il 1-I-1932.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,26 ‰; A. T. = 2,92 ‰; Hb. tracce; ac. lattico assente.

Esame radiologico: Gastrectasia notevole. Peristalsi appena accennata. Segni di stenosi pilorica. Si osserva in regione duodenale sulla piccola curvatura un'immagine di nicchia molto evidente. Non dolore vivo sulla regione piloro duodenale.

Il 3-XII s'inizia terapia Benz. Il p. si lamenta sopratutto di dolori epigastrici e di bruciore, durante la notte, che permangono invariati anche dopo la 15ª iniez. endovenosa. Solo il vomito sembra diminuito. Alla 22ª iniezione il p. ha ancora in pieno la sintomatologia gastrica ed anche il vomito che sembrava ridotto, è tornato a presentarsi. Il sondaggio gastrico praticato il 28-XII (25ª iniezione) dà: Reaz. acida; HCl = 1,09 ‰; A. T. = 1,84 ‰; Hb tracce; ac. lattico assente.

Vengono praticate altre 4-5 iniez. endovenose, ma il 3 gennaio il p., constatando di non aver avuto dall'insieme della cura nessun miglioramento apprezzabile, chiede di essere operato e viene quindi trasferito nella Clinica Chirurgica.

Caso VI. — Bianc. Vittorio, anni 23. Afferma di essere stato sempre bene fino all'età di 19 anni, quando ha cominciato a soffrire di dolore all'epigastrio, insorgente 3-4 ore dai pasti, accompagnato da lieve acidità. Non vomito.

Il p. si sottopose a dieta e a cure alcaline, che in breve fecero scomparire tali disturbi. Chiamato alle armi, durante tale periodo, stette sempre bene, nonostante si alimentasse comunemente. Congedato dopo qualche tempo, nuovamente il p. cominciò ad avere dolori all'epigastrio, 3-4 ore dopo i pasti, insieme a bruciore ed eruttazioni acide. Il dolore si attenuava con l'ingestione di nuovo cibo. Mai vomito, spesso però al mattino a digiuno qualche rigurgito amaro. Alvo regolare, ma il p. afferma che le feci spesso erano di colorito molto scuro. Il p. ricorse nuovamente a cure alcaline, ma questa volta il risultato fu scarso.

Entra in Clinica il 3-III-1933.

Esame radiologico: Bulbo costantemente deformato, dolente con presenza di nicchia che persiste anche a svuotamento avanzato (fig. 10).

Inizio terapia Benz. 5 marzo. Dalle prime venti iniezioni endovenose il p. ritrae qualche miglioramento sopratutto per quanto riguarda il dolore, essendo divenuto meno intenso e qualche giorno tollerabilissimo. Ha però sempre bruciore e rigurgiti amari. Alla 35ª iniez. il p. dichiara che il dolore compare solamente qualche giorno, ed anche

le eruttazioni acide sono divenute meno frequenti. Dopo la 45ª iniez. il p. che già da qualche giorno diceva di sentirsi bene, ha nuovamente per 2-3 giorni dolore epigastrico

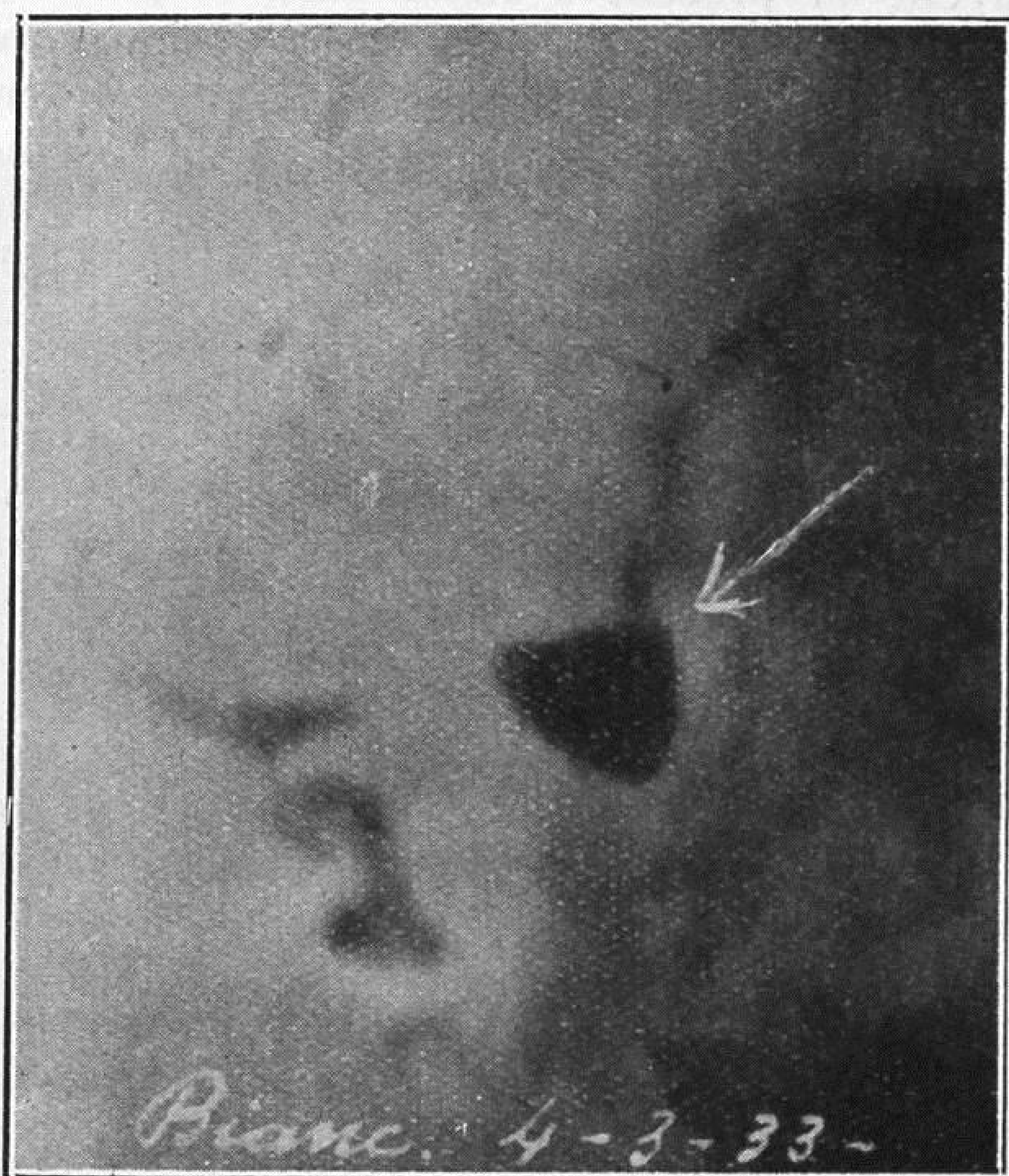


Fig. 10.

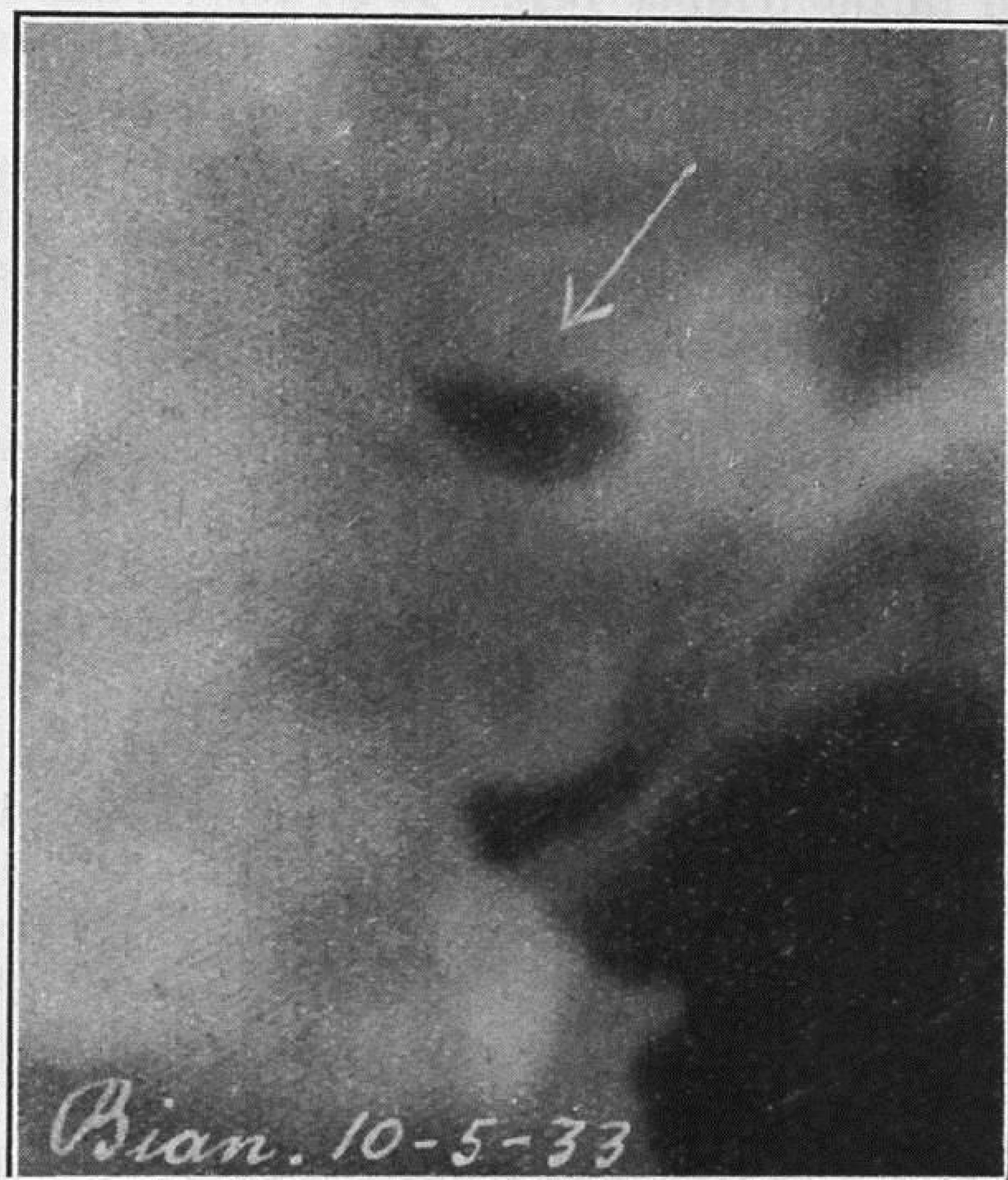


Fig. 11.

e bruciore dopo i pasti. Si continua terapia Benzoato e solo dopo la 55ª iniezione, nessun disturbo viene più lamentato dal paz.

Il controllo radiologico dopo 60 iniezioni dimostrava ancora la presenza della nicchia, non dolente però alla palpazione (fig. 11).

Caso VII. — Napol. Giuseppe, anni 49. Ha sofferto di malaria a 18 anni. Tre anni fa il p. cominciò ad accusare dolore all'epigastrio, con irradiazione al fianco destro

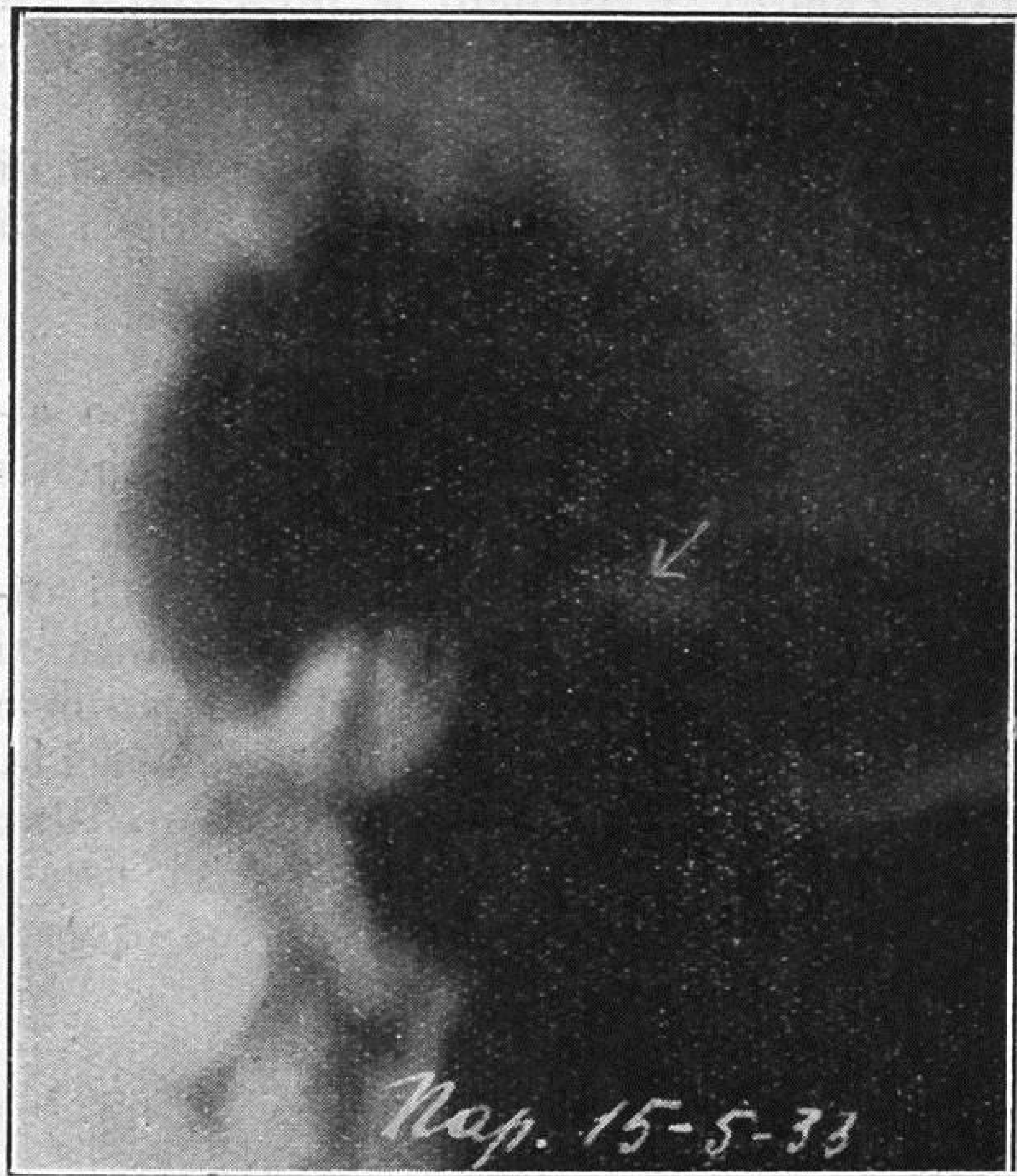


Fig. 12.

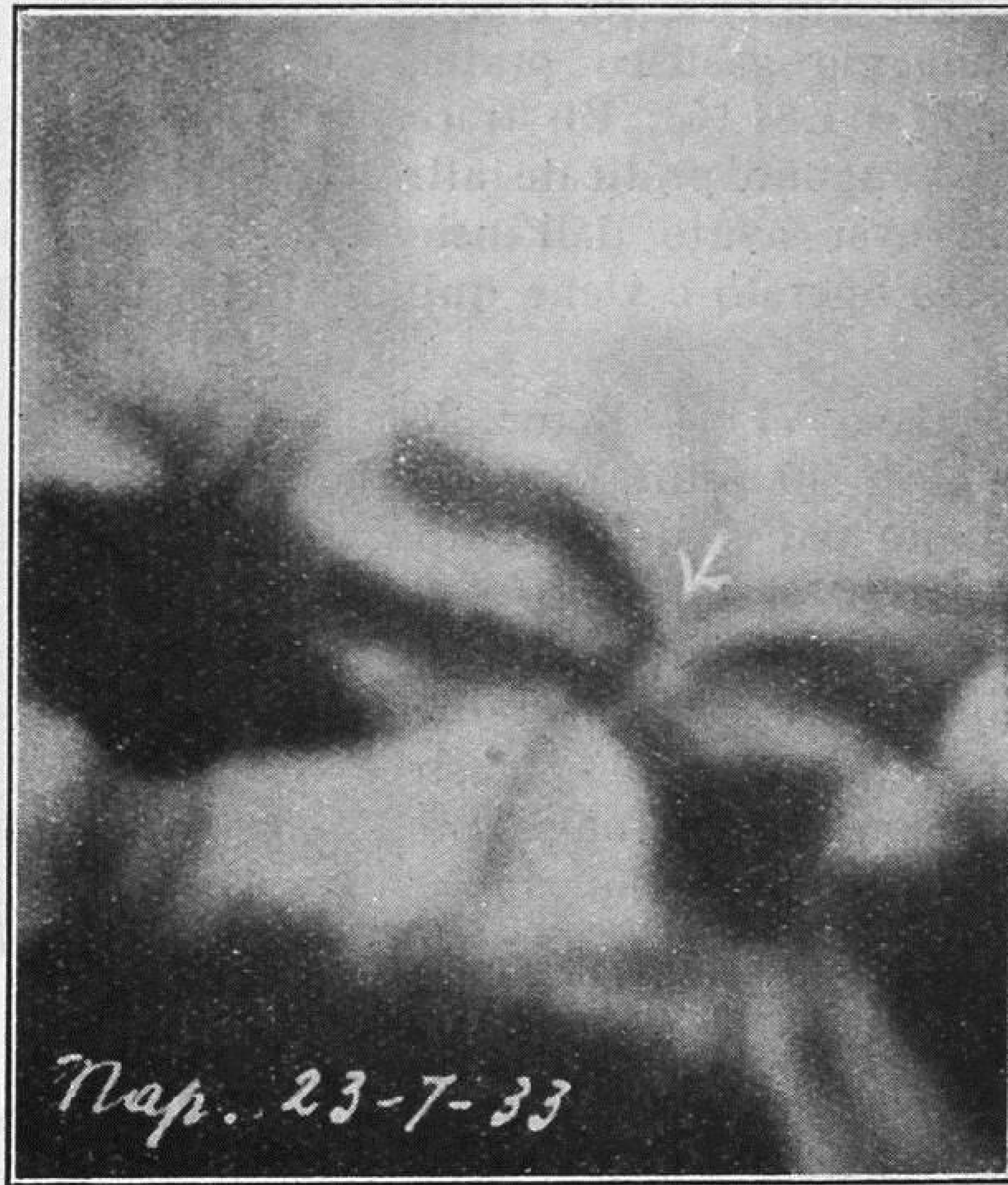


Fig. 13.

e al dorso, che insorgeva a digiuno e si calmava con l'ingestione dei cibi. Raramente aveva qualche eruttazione acida, mai bruciore, nè vomito. Dopo circa 1 mese tali disturbi passarono ed il p. è stato bene fino a 3 mesi fa, quando insieme a forte astenia

e cefalea, ricomparve il dolore all'epigastrio con gli stessi caratteri della volta precedente ma accompagnato però da bruciore e da forte acidità. Sottopostosi a dieta in bianco e a qualche cura alcalina senza grande risultato, il 15-V il p. entra in Clinica.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,52 ‰; A. T. = 2,92 ‰; Hb. tracce; ac. lattico assente.

Esame radiologico: Bulbo duodenale deformato: spasmo mediobulbare, recesso int. dilatato, nel centro della deformazione a trifoglio una piccola immagine di nicchia della grandezza di un grano di miglio (fig. 12).

Prima iniez. end. Benzoato 18 maggio. Dopo la 15ª iniez. il p. afferma di sentirsi molto meglio per quanto riguarda il dolore ed il bruciore all'epigastrio. Alla 30ª iniezione il dolore è scomparso, ma il p. accusa ancora senso di peso dopo mangiato e bruciore. Il controllo radiologico dopo la 31ª iniez. (19-VI) dava: Permane una deformazione a tipo Akerlund del bulbo duodenale e permane una piccola immagine di nicchia duodenale. Si continuano iniez. endov. Dopo la 40ª iniez. il p. dice di non avvertire più alcun disturbo, solo è residuato senso di peso, qualche volta, dopo i pasti. Alla 65ª iniez. endov. radiologicamente l'immagine a nicchia attentamente ricercata è di difficle constatazione: il bulbo appare bene disteso: solo esiste tendenza alla retrazione della piccola curva nel tratto prepilorico ma con la compressione dosata le pliche si irraggiano verso un punto centrale (fig. 13).

Caso VIII. — Spanic. Giuseppe, anni 44. Ha sofferto di malaria a 16 e a 21 anni. In seguito dice di essere stato sempre bene fino a 5 mesi fa, quando comparvero dolori all'epigastrio 1-2 ore dopo i pasti e forte senso di bruciore. Tali dolori dapprima

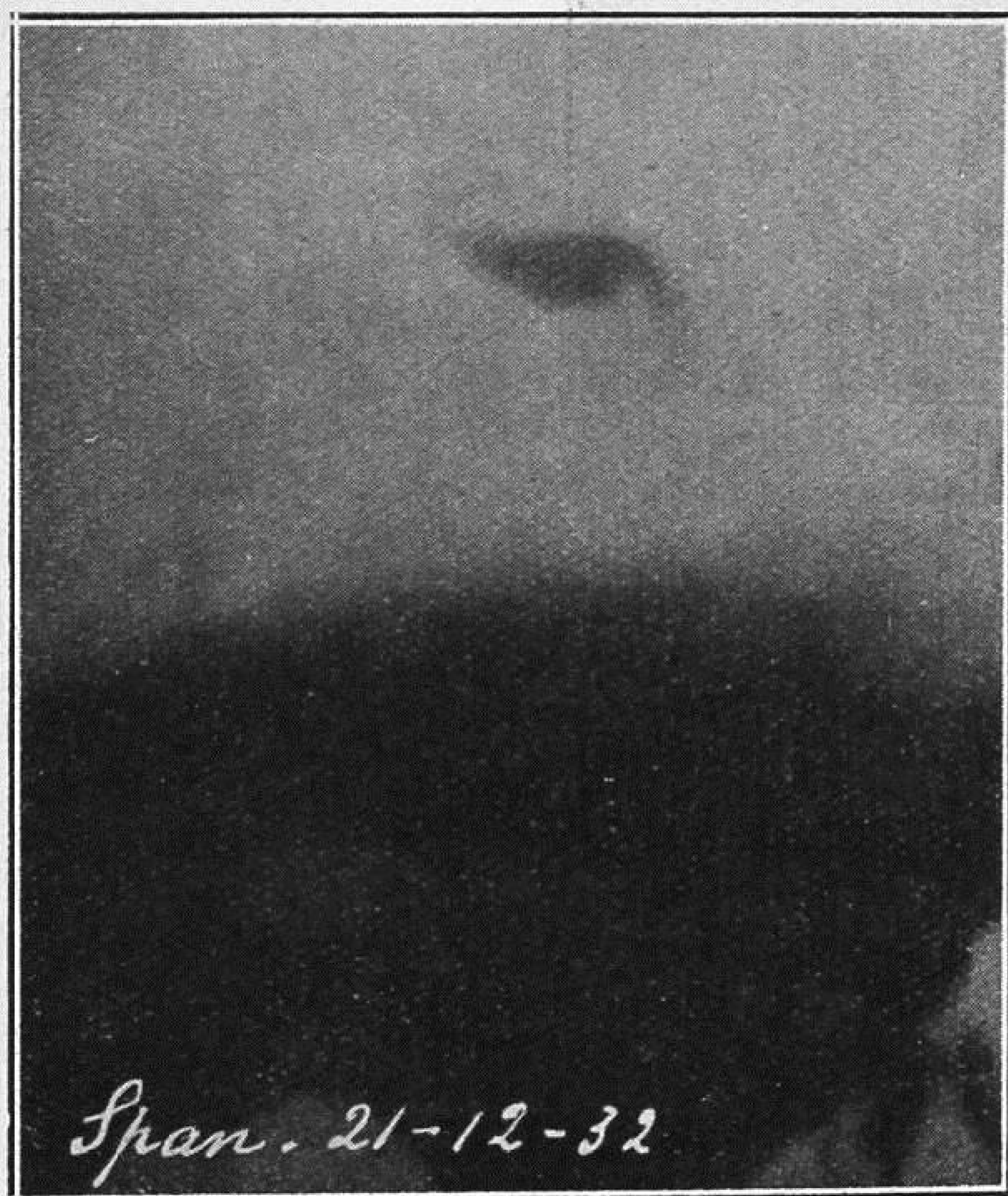


Fig. 14.

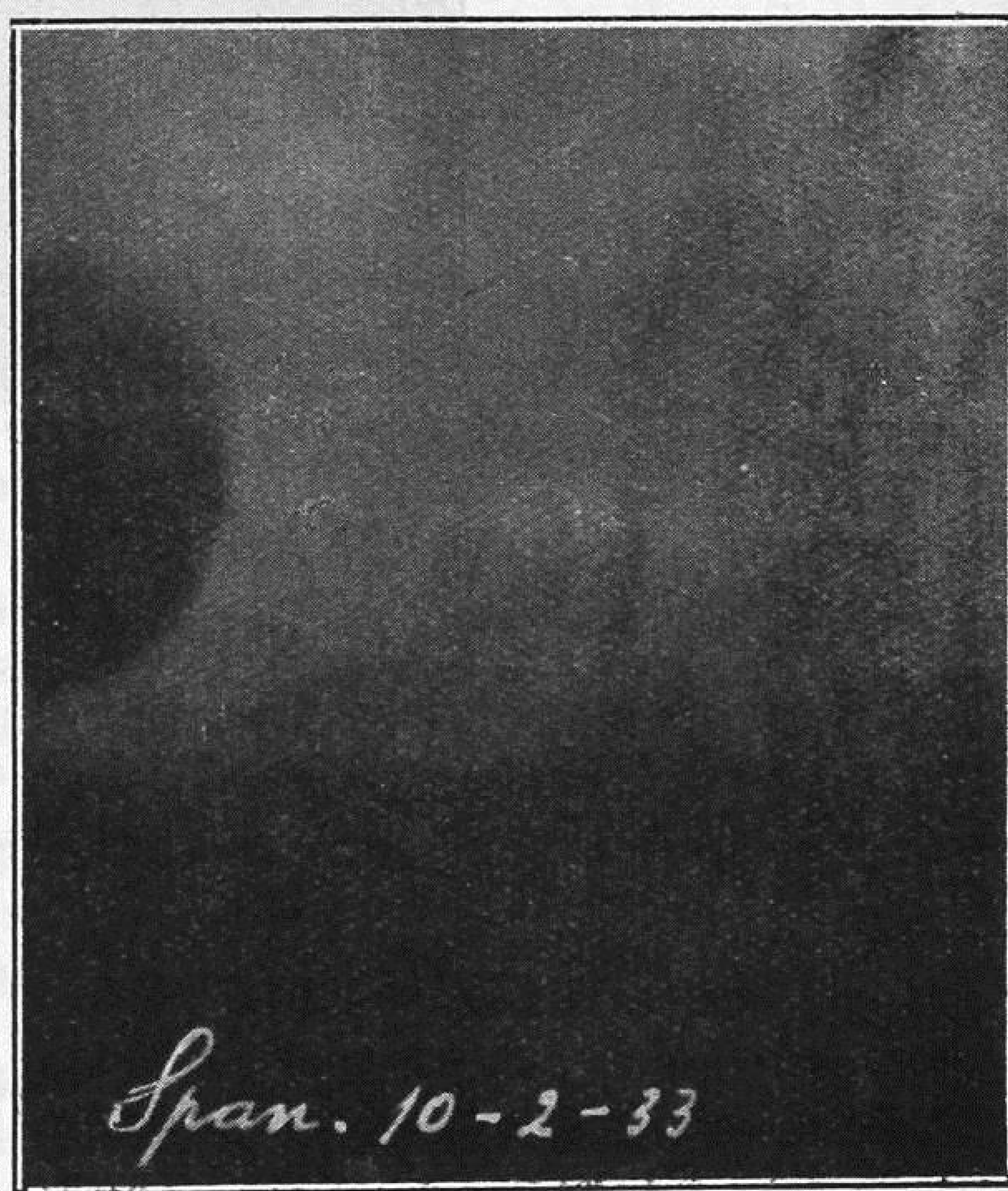


Fig. 15.

modici, divennero in seguito sempre più accentuati sino a divenire veramente intensi in questi ultimi tempi. Si attenuavano se il p. si piegava in avanti o quando spontaneamente si provocava il vomito. Quindici giorni fa il p. si accorse che il vomito era di colorito posa di caffè ed anche le feci erano fortemente scure. Anche il bruciore e le eruttazioni acide da qualche giorno sono più intensi.

Entra in Clinica il 20-XII-1932.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 1,46 ‰; A. T. = 2,92 ‰; Hb. tracce; acido lattico assente.

Esame radiologico: presenza di nicchia bene evidente, dolentissima alla pressione a metà circa della piccola curvatura. Dà immagine residua anche a stomaco vuoto. Nulla al duodeno, nulla al tenue. Colon allungato di tono normale (fig. 14).

25-XII. Inizio terapia Benz. Dopo la 10ª iniez. il p. afferma di non avvertire più dolore all'epigastrio, mentre ha però ancora bruciore ed acidità. Alla 20ª iniezione il p. non accusa più alcun disturbo.

Controllo radiologico 22-I (27ª iniez.). Si osserva discreta riduzione della immagine di nicchia della piccola curvatura. Notevole miglioramento funzionalità gastrica.

10-II: il paziente dice di sentirsi benissimo. Ha fatto 45 iniez. Controllo radiologico: Non si riesce più a mettere in evidenza la nicchia della piccola curva. Non dolore alla pressione (fig. 15).

Il p. viene dimesso dopo aver fatto 53 iniez. Tornato a casa afferma di essere stato bene per 2 mesi, pur facendo un'alimentazione quasi normale. Verso la metà di aprile

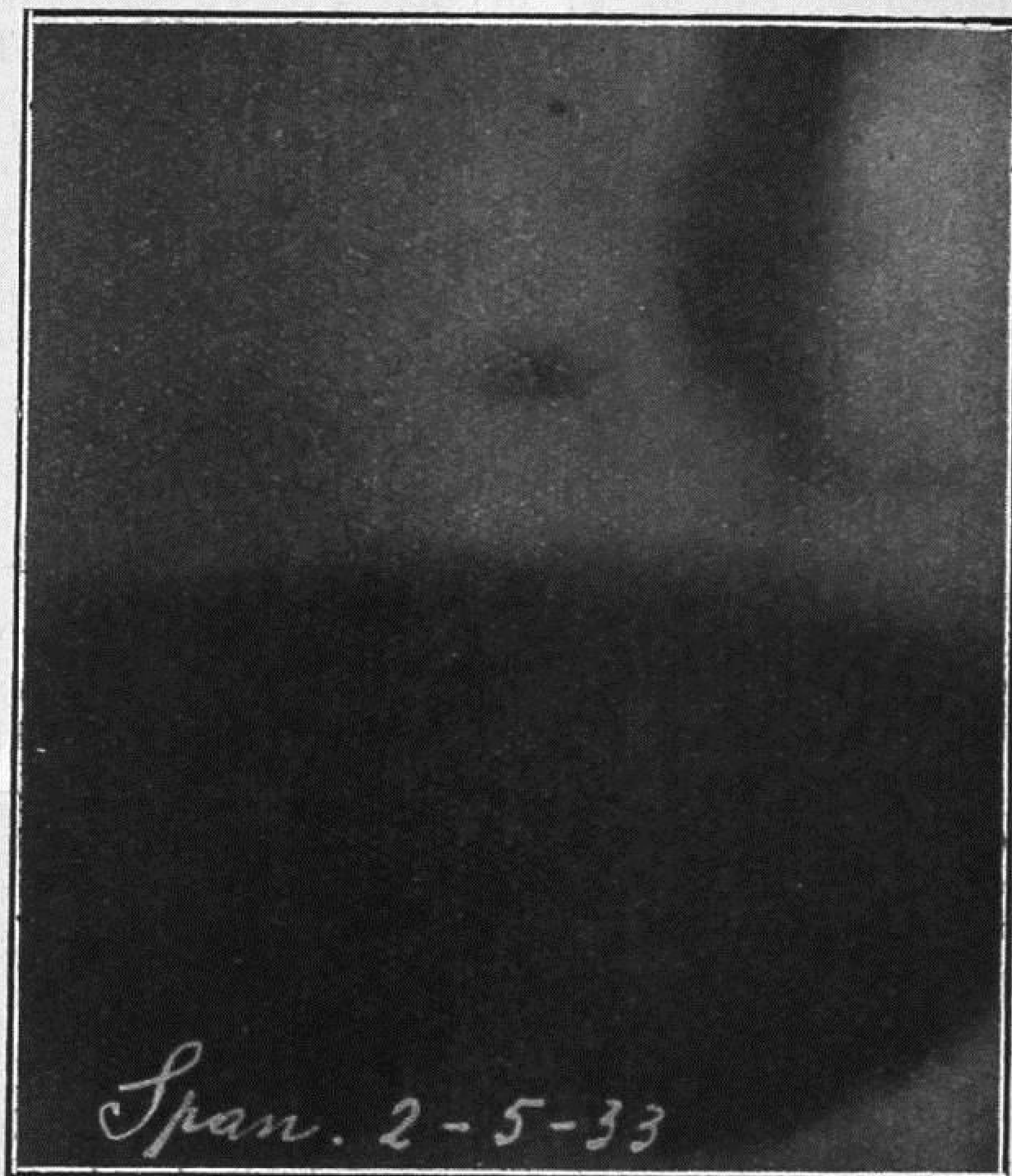


Fig. 16.

però comparve dapprima nuovamente acidità e qualche giorno dopo dolori all'epigastrio 3-4 ore dai pasti. Tornato allora a farsi visitare, l'esame radiologico (2-V) dimostrò nuovamente la presenza della nicchia nello stesso punto della piccola curvatura (fig. 16).

Caso IX. — Cam... Leandro, anni 35. È sofferente dall'età di 20 anni di tonsilliti, specie durante la stagione invernale. È stato sempre modico bevitore e fumatore. A 25 anni inizio di senso di peso all'epigastrio, difficoltà di digestione, qualche eruttazione acida, facilmente dominabili con l'ingestione di alcalini. Tali disturbi erano molto saltuari e intervallati da lunghi periodi di benessere. 5 anni fa, la sintomatologia gastrica divenne per qualche tempo più continua, ma l'esame radiologico escluse qualsiasi forma organica ed anche questa volta con dieta ed alcalini il p. si rimise. È stato quindi bene fino a 3 anni fa, quando per due volte, a distanza di poco tempo l'una dall'altra, il p. fu colpito da dolori violenti diffusi a tutto l'addome, ma più particolarmente alla metà destra, con irradiazione anche posteriormente, e vomito alimentare. Fattosi visitare fu posta diagnosi di colecistite e consigliate cure adatte, da cui all'inizio sembrò trarne qualche giovamento. Qualche tempo dopo però le crisi dolorose sia gastriche che addominali ricomparvero, accompagnate da acidità e forte bruciore. In tale periodo (febbraio 1933) sottopostosi ad indagine radiologica fu diagnosticata ulcera duodenale ed appendicite cronica.

Entra in Clinica il 28-III-1933.

Esame radiologico: Stomaco allungato con polo caudale alla bicrestoiliaca con peristalsi valida. Bulbo duodenale in situ legg. dolente alla pressione. Immagine a bottone in corrispondenza della regione pilorica sulla piccola curvatura. Svuotamento gastrico, irregolare, ma rapido. Nulla al tenue. Cieco spastico. dolente, appendice ripiegata e fissa all'apice dolente. Angoli colici in situ.

Il 20 marzo il p. inizia terapia Benz., ma anche dopo la 25ª iniezione afferma di non avvertire alcun miglioramento sensibile, all'infuori di una lieve diminuzione dell'acidità. Si continua cura con Benzoato. Alla 50ª iniezione il p. continua sempre a lamentarsi di senso di peso all'epigastrio dopo i pasti ed accusa anche dolori addominali. La palpazione riesce dolente nel punto di Mac Burney. Controllo radiologico dopo 50 iniezioni (10-V): Permane immagine a bottone con spasmo circostante già osservato al primo esame nella piccola curva gastrica in vicinanza del piloro.

Si continuano le iniez. endovenose. Alla 65ª iniez. il p. afferma di avere avuto durante la notte forti dolori addominali e qualche conato di vomito. Poco dolore accusa invece all'epigastrio. Controllo radiologico: non mette in evidenza nessuna modificazione in confronto del reperto precedente ed anche la dolenzia alla pressione è immutata.

Caso X. — Ahum... Riccardo, a. 46. Nel settembre 1931 il p. ha cominciato ad avvertire dolenzia all'epigastrio, indipendente dai pasti, accompagnata da lieve senso di bruciore, e qualche volta anche dolore nella fossa iliaca d. Sottopostosi ad indagine radiologica, furono trovati i segni di periduodenite da colecistite ed appendicite cronica, e consigliate cure adatte, dalle quali sembra che il p. ne traesse un po' giovamento. Nel maggio 1932 però la dolenzia all'epigastrio si mutò in vero e proprio dolore, questa volta nettamente in rapporto con l'ingestione dei cibi (2-3 dopo) ed oltre a ciò l'acidità ed il bruciore divennero più intensi. Dopo qualche tempo, il p. improvvisamente un giorno ebbe abbondante melena, cui seguì profondo stato di anemia. Eseguita nuovamente indagine radiologica, il p. afferma che questa dimostrò, oltre all'appendicite cronica, la presenza di ulcera duodenale. Il p. si sottopose allora al trattamento pepsinico ed afferma che le sue condizioni fisiche migliorarono notevolmente ed anche i disturbi gastrici, terminata la serie di iniezioni, erano divenuti tollerabilissimi. Tali condizioni sono perdurate per 3-4 mesi, quando nell'ottobre 1932, nuovamente il p. notò dolore epigastrico abbastanza forte, eruttazioni acide frequenti, mentre il bruciore, seppure lieve era quasi continuo.

In tali condizioni, viene alla nostra osservazione.

Esame radiologico (30 ottobre): Stomaco a sifone di forma e grandezza normali, con peristalsi vivace e profonda sulle due curve. Il bulbo duodenale appare piccolo deformato nettamente. Lieve dolenzia alla pressione sulla reg. piloro-duodenale. A vuotamento avanzato si osserva sulla parte più alta del bulbo una netta immagine da nicchia. Cieco spastico, pochissimo mobile dolente in modico grado alla pressione: dolentissima appare invece l'appendice, diretta medialmente, sinuosa, segmentata fissa.

Il p., saputo il risultato dell'indagine radiologica, domanda di essere operato, ma gli viene consigliata la cura con Benzoato. Alla 20ª iniezione il p. non ha avuto ancora alcun miglioramento dalla cura; dopo la 30ª iniez. il dolore comincia ad essere meno vivo ed anche l'acidità è diminuita. In seguito, quando le condizioni del p. sembra accennino a migliorare, improvvisamente tutta la sintomatologia gastrica torna a presentarsi, unitamente a dolori addominali diffusi. Si sospendono per qualche giorno le iniezioni, lasciando il p. a semplice dieta lattea per riprenderla appena cessato tale stato.

Il 10 dicembre si riprende terapia con Benzoato, e complessivamente vengono fatte al paz. 60 iniezioni endovenose, ma il miglioramento del p. è relativo. Le sue condizioni generali sono buone ed egli non si lamenta che saltuariamente di dolore all'epigastrio. Ha però digestioni difficili, spesso acidità e non raramente anche bruciore.

Controllo radiologico (4 gennaio) dopo 60 iniezioni: mostra un notevole miglioramento in confronto degli esami precedenti sia per quanto riguarda la nicchia sia per quanto riguarda la funzionalità e le deformazioni duodenali. L'immagine da nicchia pur essendo sempre evidente sulla parete posteriore del bulbo è notevolmente ridotta ed alla pressione diretta non si osserva che modica dolenzia.

Caso XI. — Ferr... Aldo, a. 33. Otto-nove mesi fa il p. ha cominciato ad accusare vivi dolori all'epigastrio, non sempre in rapporto con i pasti, continui, accompagnati talvolta da rigurgiti acidi. Consigliatigli degli alcalini, il p. ne trasse giovamento ed è stato bene fino ad un paio di mesi fa, quando nuovamente comparvero eruttazioni acide frequenti, bruciore e dolore all'epigastrio che insorgeva 1-2 ore dopo i pasti. Sottopostosi ancora a cure alcaline e a dieta, il p. non ne ritrasse alcun beneficio.

Entra in Clinica il 12 giugno 1933.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 3,53 ‰; A. T. = 5,22 ‰; Hb. assente; acido lattico assente.

Esame radiologico: Presenza di immagine da nicchia sulla piccola curva bulbare verso il recesso mediale; tale immagine si rileva in alcuni dei numerosi radiogrammi eseguiti sia in serie che con o senza compressione nei quali appare anche un megabulbo dolente alquanto alla pressione specialmente in corrispondenza della nicchia (fig. 17).

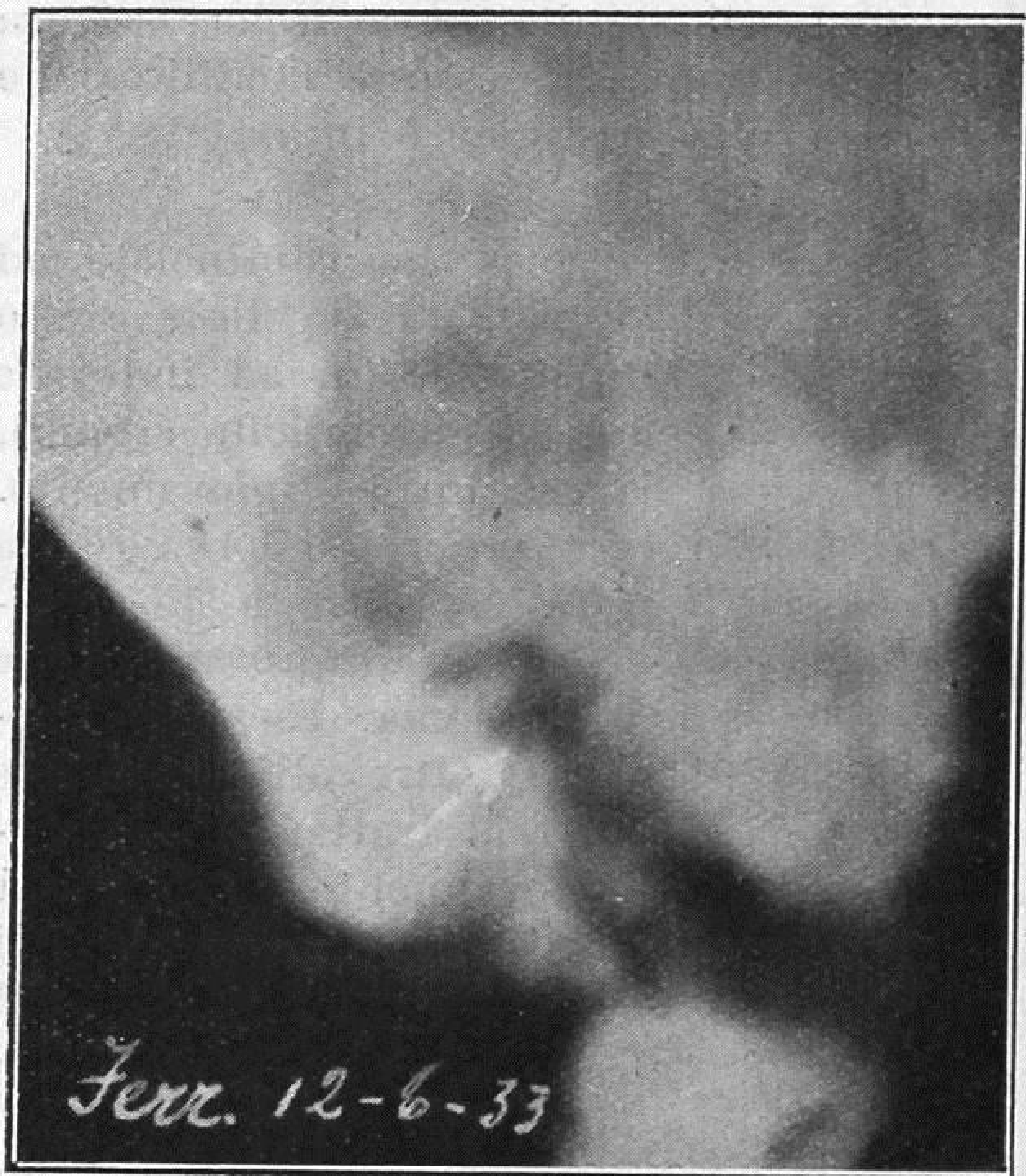


Fig. 17.



Fig. 18.

S'inizia subito terapia Benz. Alla 12ª iniezione il p. dice che il dolore è fortemente diminuito, ha sempre però acidità e bruciore. Dopo 25 iniezioni il p. accusa solo saltuariamente bruciore, mentre il dolore è quasi scomparso.

Controllo radiologico dopo 40 iniezioni (23 lug.): persiste retrazione del bulbo in corrispondenza del recesso mediale e della piccola curva con l'immagine della nicchia, leggermente dolente alla pressione (fig. 18).

Caso XII. — Teof... Fedele, a. 60. Il p. riferisce che fin dall'età di 45 anni è stato sofferente di pirosi e di acidità, specie dopo ingestione di cibo, ma tali disturbi erano lievi ed il p. non ebbe mai la sensazione di essere malato di stomaco. Cinque anni fa però i disturbi gastrici assunsero particolare insistenza ed intensità nel senso che comparve dolore all'epigastrio 3-4 ore dopo i pasti, le eruttazioni acide divennero frequenti, ma sopratutto spesso il p. aveva vomito abbondante, schiumoso di sapore fortemente acido, difficilmente contenente residui alimentari. Col vomito cessavano i dolori. Fattosi visitare gli fu diagnosticata affezione colecistica e cure adatte, ma il p. è andato sempre più peggiorando.

Da circa un mese infatti ha continue eruttazioni acide, bruciore vivo all'epigastrio e dolore che si attenua solo con l'ingestione di cibo o di liquidi. Il vomito insorge ogni 2-3 giorni, sempre con i caratteri descritti. È fortemente dimagrito.

Entra in Clinica il 25 novembre 1932.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,88 ‰; A. T. = 2,37 ‰; Hb. assente; acido lattico assente.

Esame radiologico (29 novembre): Stomaco notevolmente ectasico, con polo caudale al bulbo e con regione antrale alla fossa iliaca destra. Piloro impervio per quasi 4 ore dall'ingestione del pasto. Dopo compressione e spremitura manuale si riesce ad individuare anche in posizione eretta una piccola chiazzetta opaca in sede duodenale. Bulbo duodenale irregolare. In proiezione obliqua si riesce a scorgere una nicchia da ulcera

diverticolare e penetrante della parete anteriore. Vuotamento gastrico ritardato notevolmente.

Il 12 dicembre si inizia terapia Benzoato. Dopo 15 iniezioni il p. dice che il dolore epigastrico è divenuto tollerabile ed anche il vomito è meno frequente. Ha sempre però bruciore ed acidità. Alla 25ª iniezione il p. dice di sentirsi notevolmente migliorato. Da 4-5 giorni infatti il dolore è saltuario, ed anche l'acidità è diminuita.

Alla 31ª iniezione non viene lamentato dal p. che lieve senso di bruciore, ma la cura non può essere continuata, perchè il p. per ragioni di famiglia deve uscire dalla Clinica.

Esame radiologico: Stomaco fortemente ectasico e ptosico a tipo navicolare con svuotamento oltre le 12 ore, senza che sia possibile, con nessun mezzo, di mettere in evidenza il bulbo duodenale. Si ricorre ad iniezioni di spalmalgina, di bellafollina, si praticano manovre di compressione in decubito laterale D., si pone il p. in posizione di Trendelenburg, ma ciononostante non si riesce mai a far iniettare il duodeno.

Caso XIII. — Pan... Luigi, a. 35. Ha goduto sempre discreta salute fino a 3 anni fa, quando comparvero bruciori all'epigastrio, specie a digiuno, che si calmavano con l'ingestione dei cibi per poi ricomparire 3-4 ore dopo. Sottopostosi spontaneamente a dieta lattea, tali disturbi scomparvero ed il p. è stato quindi bene fino allo scorso anno,

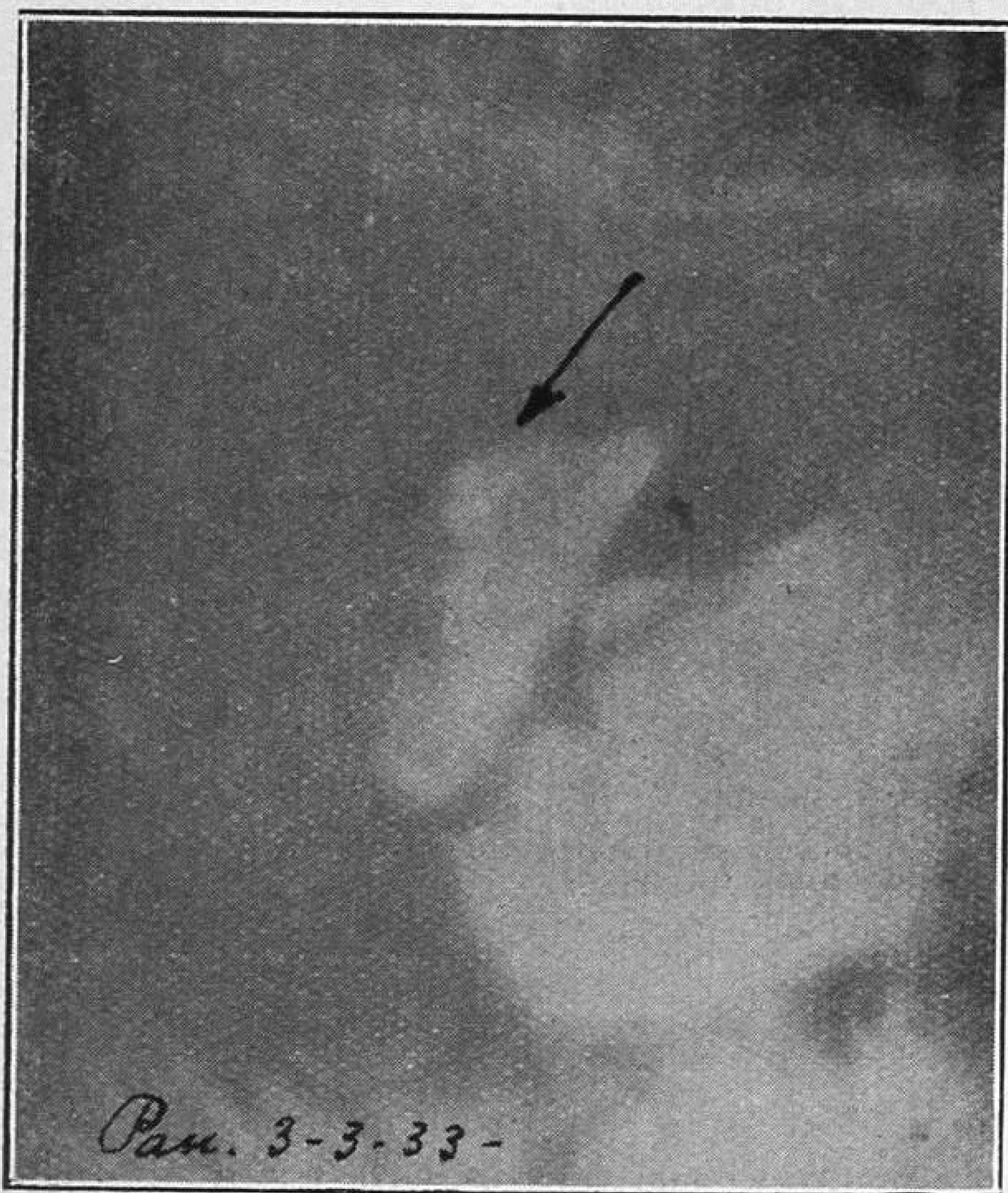


Fig 19.

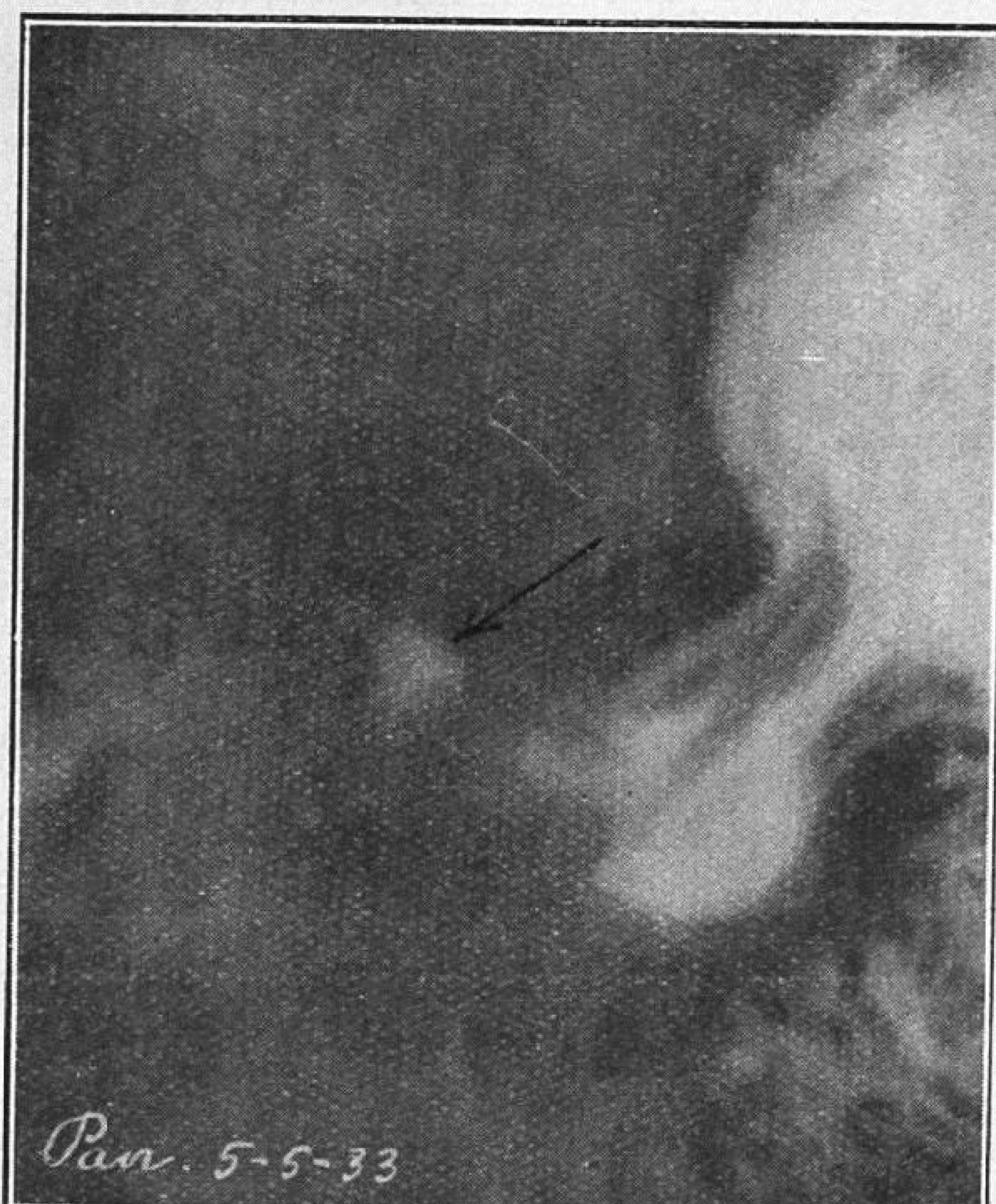


Fig. 20.

quando cominciò ad avere acidità e senso di bruciore all'epigastrio. Sopraggiunse anche dolore vivo, a distanza dai pasti e qualche volta vomito. Sottopostosi ad esame radiologico, questo rivelò presenza di ulcus duodeni. Da allora il paz. ha fatto diverse cure, ma senza molto giovamento. È dimagrito di circa 6 Kgr. Entra in Clinica il 3 marzo 1933.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,33 ‰; A. T. = 3,50 ‰. Hb. tracce; acido lattico assente.

Esame radiologico: Bulbo duodenale costantemente irregolare, spastico, dolente alla palpazione, non completamente riempito. Vi si osserva un'immagine riferibile a nicchia (fig. 19).

Si inizia terapia Benzoato, ma il p. non comincia ad avvertire un vero miglioramento dei suoi disturbi prima della 20ª iniezione. A tale epoca infatti pur essendo sempre presenti tanto il bruciore che l'acidità, il dolore è meno vivo e qualche giorno assente. Dopo 30 iniezioni endovenose, il p. non avverte più quasi il dolore ed anche

le eruttazioni acide sono diminuite. Si continua nella terapia, ma alla 50ª iniezione endovenosa il paz. si lamenta ancora di qualche eruttazione acida e di bruciore.

Controllo radiologico di tale epoca (5 maggio) dimostrava ancora netta la presenza di nicchia duodenale (fig. 20).

Caso XIV. — Amor... Ghisleno, a. 44. Nel 1925 ha cominciato a soffrire di eruttazioni acide e di scialorrea, specie dopo i pasti. Con cure alcaline e dietetiche, tali fatti si attenuarono notevolmente e il p. è stato in discrete condizioni fino al 1917, quando insieme all'accentuarsi dei detti disturbi, comparvero bruciore e dolore all'epigastrio, a tipo colico, che sopraggiungeva 4-5 ore dopo il pasto. Qualche mese dopo s'iniziò anche vomito, il più delle volte alimentare. Nonostante ciò il p. continuò ad attendere alle sue occupazioni, anche perchè gli esami radiologici eseguiti risultarono tutti negativi. Così ha trascorso fino al novembre 1932, quando essendosi riaccentuati tutti i disturbi gastrici, praticata nuovamente indagine radiologica, questa dimostrò la presenza di

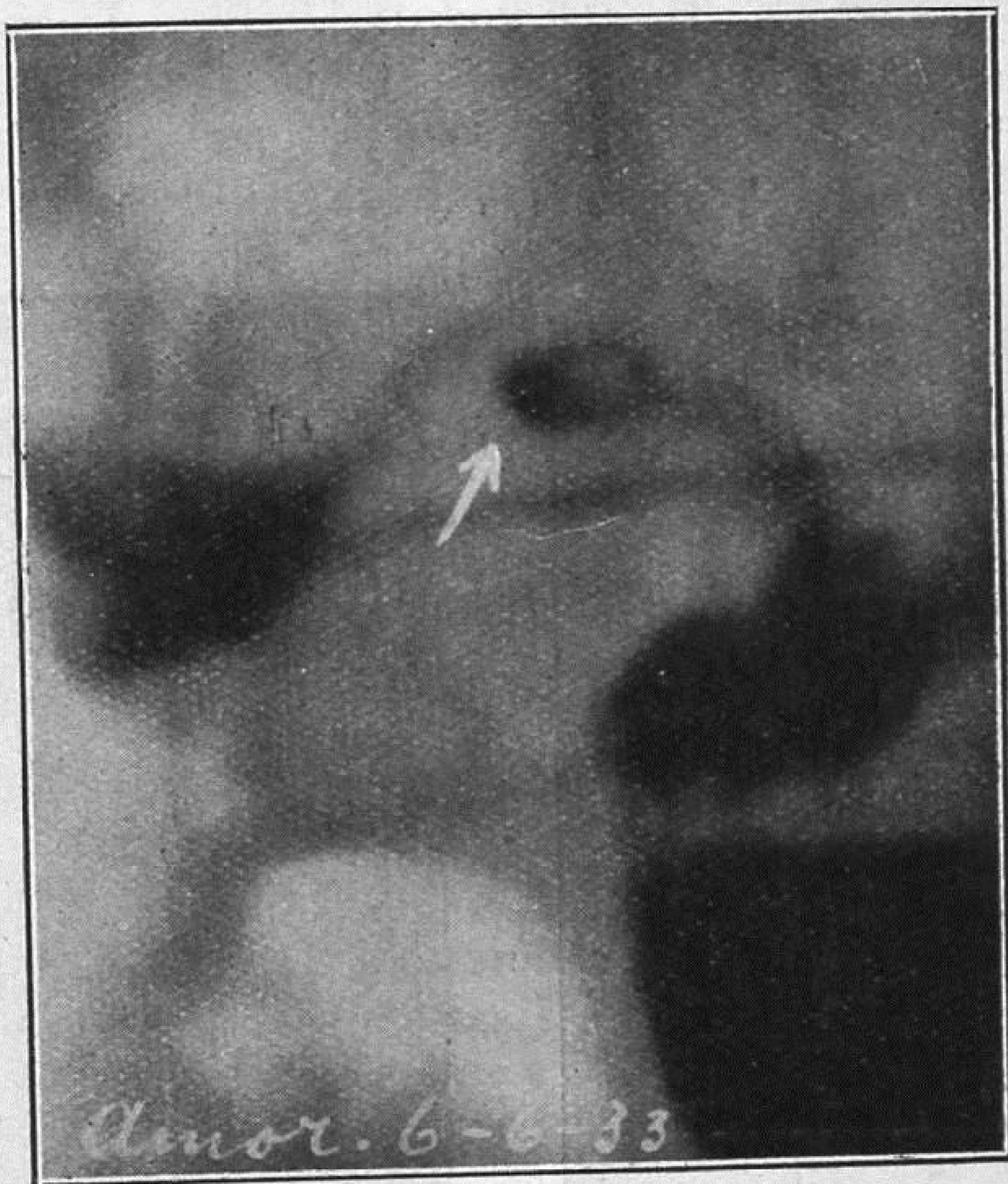


Fig. 21.

un'ulcera duodenale. Consigliategli cure alcaline e dietetiche, il miglioramento fu scarso ed il p. allora nel dicembre 1932, trovandosi a Milano, ricoveratosi in Clinica, fu sottoposto alla terapia col Benzoato di Na.

Il p. dice che ne ritrasse subito notevole giovamento e dopo 60 iniezioni, non avvertendo più alcun disturbo, fu dimesso, essendo ritenuto guarito. Anche radiologicamente il p. afferma essergli stato dato che l'ulcera non era più visibile.

Tornato alle sue occupazioni, in realtà il p. dice di essere stato bene fino alla metà del mese di maggio, quando dapprima in forma attenuata, ma poi sempre più forte, cominciò nuovamente ad avvertire dolore all'epigastrio, specie dopo mangiato, ed eruttazioni acide. A mano a mano tali fatti si sono sempre più accentuati, sicchè il paz. trovandosi a Roma chiese ricovero in Clinica. Entra il 2 giugno 1933.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,40 ‰; A. T. = 3 ‰; Hb. assente; acido lattico assente.

Esame radiologico: Presenza di nicchia al bulbo duodenale con notevole spasmo e deformazione sia della prima che della seconda porzione del duodeno. Cieco rivolto inter. a uncino. Modica atonia cieco e ascendente. Colon trasverso normale (fig. 21).

Constatata ancora la presenza dell'ulcera, si consiglia di riprendere la terapia con Benzoato, ma il p. non desidera saperne e domanda di uscire dalla Clinica per sottoporsi ad intervento operatorio.

Caso XV. — Tol... G., a. 44. Da circa 7 anni il p. ha cominciato ad avere bruciore all'epigastrio, quasi continuo e dolori che insorgevano dopo 3-4 ore dai pasti e che cedevano con l'ingestione di nuovo cibo. Qualche tempo dopo comparvero anche eruttazioni acide, per cui il p. decise di sottoporsi ad indagine radiologica, ma questa risultò negativa. Il p. si attenne alle cure consigliategli, ma non trovò alcun giovamento ed anzi oltre ai dolori all'epigastrio insorsero anche dolori nella regione iliaca d. e lungo tutto il colon, con irradiazione spesso al dorso.

Le varie visite mediche cui il p. si sottopose esclusero sempre trattarsi di forma organica ed anche nuove indagini radiologiche rimasero negative. Nel marzo 1931 di notte improvvisamente fu colto da diarrea e vomito, di colorito scuro. Ricoveratosi in Ospedale l'esame radiologico questa volta finalmente dimostrò la presenza di ulcera duodenale, e fu consigliato al paz. di operarsi. Per ragioni varie il p. ha però sempre rinviato l'intervento, pur continuando a soffrire dei dolori, del bruciore, ma sopratutto di grande acidità. In tali condizioni il p. viene alla nostra osservazione il 6 giugno 1933.

Esame radiologico: Stomaco a sifone leggermente allungato, svuotamento celere.



Fig. 22.

Il piloro si forma eccentricamente medialmente. Il bulbo duodenale appare nettamente deformato da ulcus con immagine di nicchia della piccola curva in vicinanza del recesso mediale a tipo quasi diverticolare. Normale il tenue. Cieco dolente, appendice lunga diretta medialmente, sinuosa, fissa. Stato spastico del colon (fig. 22).

8 giugno: inizio terapia Benzoato. Dopo aver fatto 25 iniezioni il p. dice che i suoi disturbi sono pressochè invariati, avvertendo sempre sia i dolori all'epigastrio che all'addome. Anche il bruciore è sempre presente, solo l'acidità è diminuita. Si continuano ancora le iniezioni endovenose ma anche dopo averne fatte 40 il p. continua ad accusare dolori, dopo il pasto e senso di peso all'epigastrio. Dopo 50 iniezioni le condizioni del p. sono ancora uguali ed egli è costretto allontanarsi dalla Clinica, dovendo per ragioni di lavoro recarsi fuori di Roma.

Caso XVI. — Sbord... Rodolfo, a 19. Non ricorda di essere stato mai malato fino a 1 mese fa, quando ha cominciato a soffrire di bruciori e non raramente di modico dolore all'epigastrio che interveniva 3-4 ore dopo i pasti e che spesso si calmava con l'ingestione di cibo. Quindici giorni fa il p. mentre si recava a casa, ebbe improvvisamente malessere generale, annebbiamento della vista, per cui fu costretto a fermarsi e quando potè giungere a casa, dovette mettersi in letto. Subito dopo il p. dice di aver avuto per due volte vomito di colorito nerastro e all'indomani le feci erano nettamente

scure simili a posa di caffè. Dai famigliari gli fu detto anche che le sclere erano subitteriche, per cui il p. chiese ricovero in Clinica. Entra il 12 maggio 1933.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,33 ‰; A. T. = 2,07 ‰; Hb. tracce; acido lattico assente.

Esame radiologico: Bulbo costantemente spastico, irregolare, deformato; sulla pic-



FIG. 23.

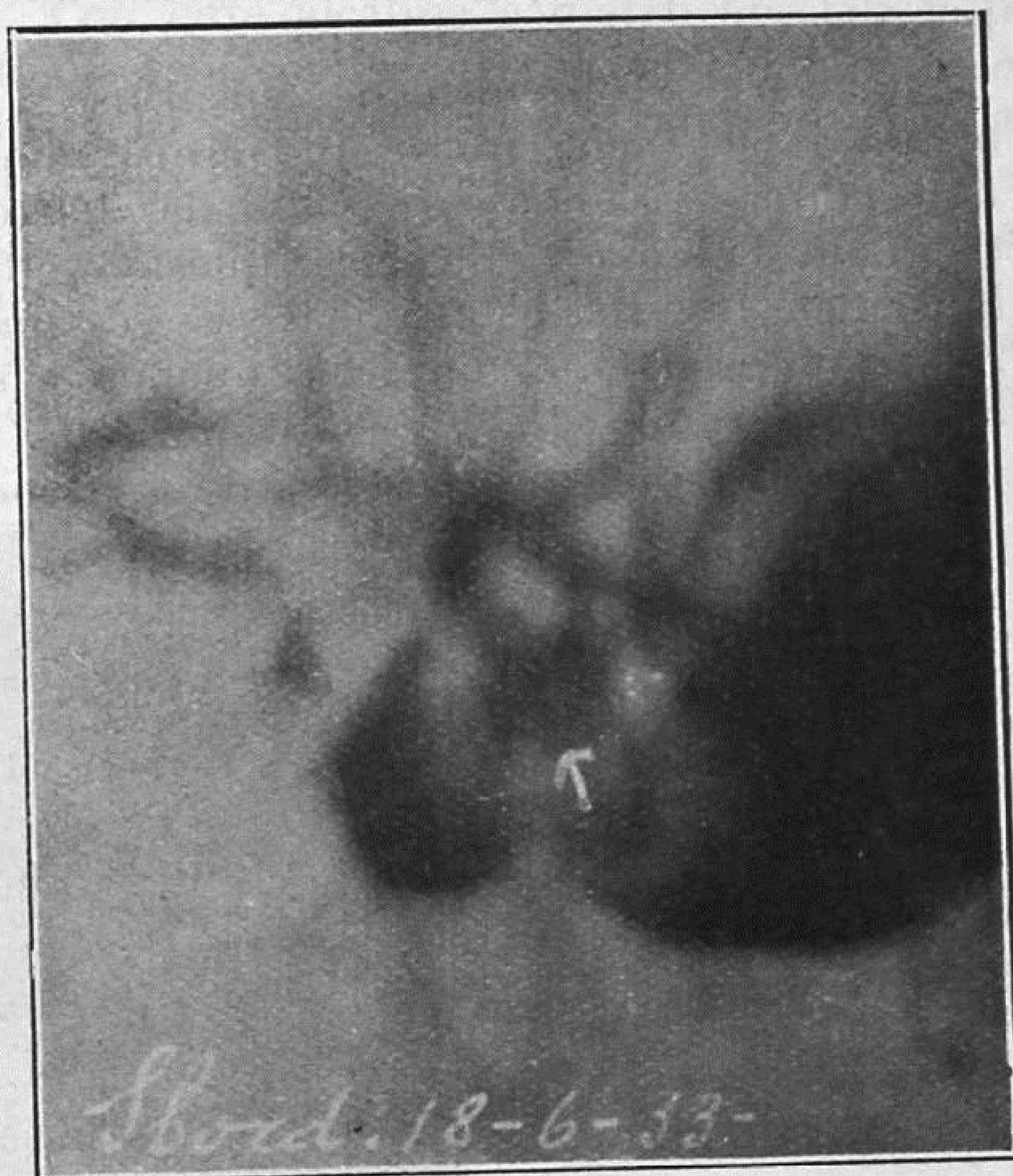


FIG. 24.

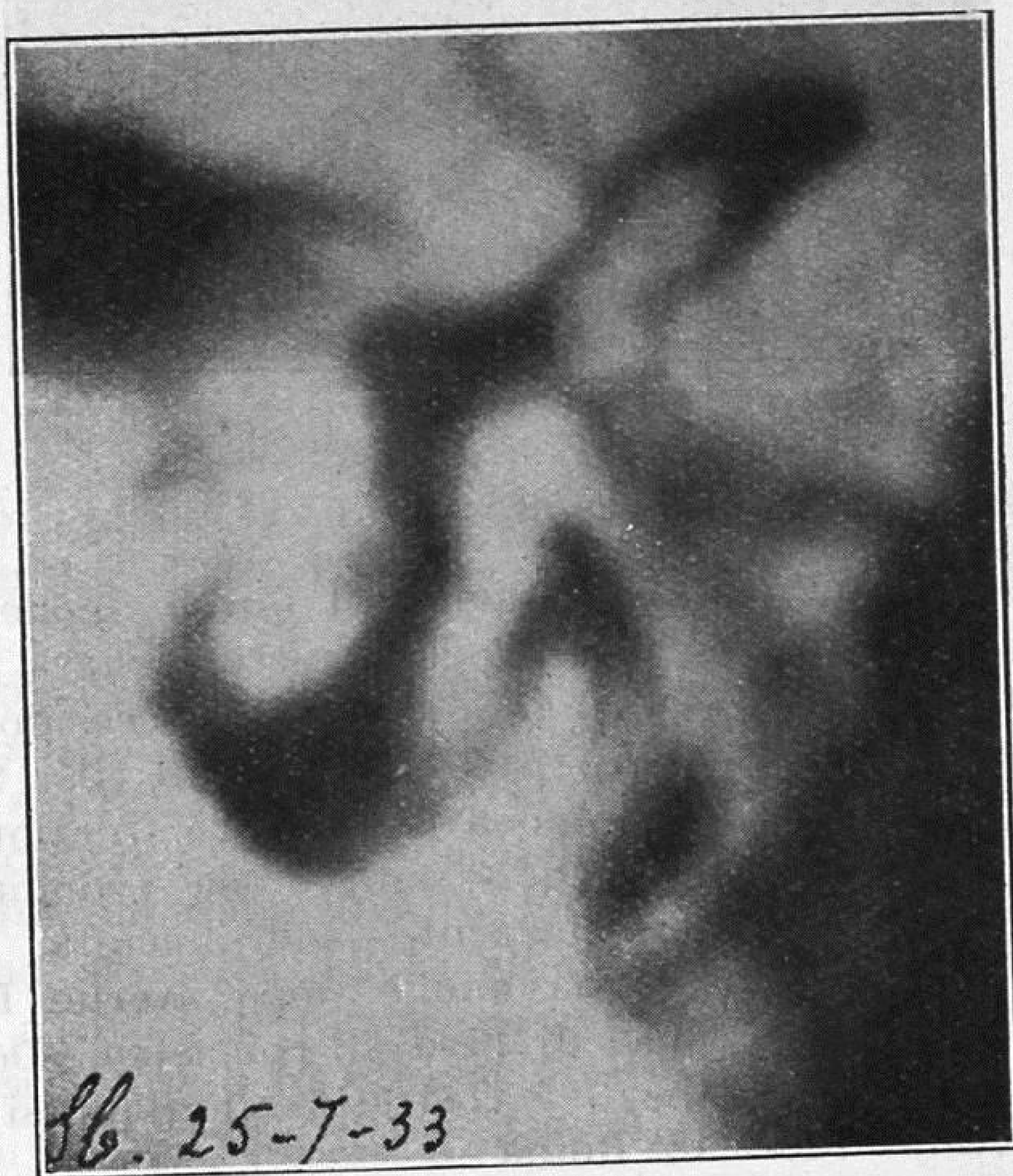


FIG. 25.

cola curva del bulbo duodenale si osserva una grossa immagine di nicchia, intensamente opaca, ove ristagna il bario anche quando con la compressione si è vuotata quasi completamente sia la regione antrale, sia il bulbo, sia la II porzione duodenale (fig. 23).

Inizio ter. Benz.: 18 maggio. Pur non avendo avuto mai gravi sofferenze gastriche, tuttavia il p. man mano che si procede nella cura dice di sentirsi meglio ed alla 25ª

iniezione afferma di non avere più che qualche volta lieve bruciore. Il nuovo sondaggio gastrico dà: Reaz. acida; HCl = 1,65 ‰; A. T. = 2,07 ‰; Hb. tracce; acido lattico assente.

Controllo radiologico: 18 giugno (31 iniez.): Persiste sempre la nicchia irregolarmente quadrangolare sempre indolente alla palpazione (fig. 24).

Si continuano ancora a fare altre iniezioni endovenose. Alla 67ª iniezione il paz. afferma di non avere più alcun disturbo, è notevolmente aumentato di peso, sopratutto sono migliorate le sue condizioni di sanguificazione. Radiologicamente (25 luglio) si riesce ad individuare l'immagine di nicchia nel centro delle pliche raggiate. La II porzione duodenale appare dilatata (fig. 25).

Caso XVII. — Ade... E., a. 26. Da circa un anno il p. ha cominciato ad avere dolori epigastrici, insorgenti 2-3 ore dopo i pasti, accompagnati da forte acidità e bruciore. Sottopostosi a cure alcaline, il p. ne trasse giovamento in quanto residuò solo lieve dolore all'epigastrio e alla pressione. Due mesi fa nuova ripresa del bruciore ed eruttazioni acide, sempre accompagnate da dolore, che si attenuava con l'ingestione di nuovo cibo. Mai vomito. È molto dimagrito, perchè si alimenta pochissimo.

Esame radiologico:

Tipica immagine di nicchia, in corrispondenza del bulbo duodenale, che appare irregolare, spastico, dolente alla palpazione.

Inizio ter. Benz.: 25 giugno Dopo la 15ª iniezione il p. dice di stare un poco meglio, essendo il dolore molto diminuito. L'acidità ed il bruciore invece sono immutati. Dopo 40 iniezioni il p. non si lamenta più del dolore, accusa invece solo senso di peso all'epigastrio. Anche il senso di bruciore è diminuito, ha però ancora frequenti eruttazioni acide.

Il controllo radiologico conferma ancora la presenza dell'immagine di nicchia.

Caso XVIII. — Marcel... A., a. 35. Da circa 4-5 anni il p. è sofferente di dolori epigastrici con irradiazione al fianco destro, non sempre in rapporto con i pasti, sempre accompagnati però da bruciore ed acidità, specie durante i periodi invernali. Fu diagnosticata affezione colecistica e come tale curata, senza però che il p. ne traesse giovamento. Durante la stagione estiva il p. invece stava benissimo, alimentandosi comunemente ed ingerendo anche liquori. Lo scorso inverno però la sindrome dolorosa divenne più accentuata, insorgendo i dolori in modo continuo sempre dopo i pasti, accompagnati pure da forte acidità. Fattosi visitare gli furono consigliate cure alcaline e dieta adatta ed il p. per circa un mese è stato discretamente. Ai primi del corrente anno però i dolori, sempre accompagnati da acidità tornarono a presentarsi, ed oltre a ciò comparve anche vomito. In tali condizioni viene alla nostra osservazione.

Esame radiologico (5 gennaio 1933): Presenza di nicchia duodenale in corrispondenza della regione del bulbo, che appare deformato e dolente.

Inizio ter. Benz.: 8 gennaio. Alla 15ª iniezione il p. comincia a dire che tutti i disturbi gastrici sono attenuati. Dopo 20 iniezioni il dolore è quasi scomparso, residua però ancora acidità e bruciore. Si continua la terapia, ma alla 30ª inezione il p. si lamenta di forte insonnia, per cui si sospende per qualche giorno la cura. Riprese le iniezioni endovenose, dopo la 40ª iniezione il p. continua a lamentarsi, sia pure saltuariamente, del dolore all'epigastrio e di bruciore. Alla 50ª iniezione il controllo radiologico non mostra modificazioni in rapporto al precedente.

Caso XIX. — Bartol... Gino, a. 33. Cinque anni fa il p. cominciò ad avvertire senso di acidità dopo i pasti, prima saltuariamente poi in modo continuo. Con cure alcaline il p. migliorò ed è stato bene fino a 2 anni fa, quando con il ripresentarsi dell'acidità, comparve anche bruciore e dolore all'epigastrio con irradiazione posteriormente al dorso. I dolori insorgevano di preferenza a digiuno, diminuivano con l'ingestione dei cibi per ricomparire 3-4 ore dopo. Sottopostosi a vari esami radiologici questi risultarono tutti negativi. Cinque mesi fa il p. cominciò ad avere anche vomito, a distanza di 4-5 ore dai pasti, di sapore fortemente amaro. Dopo il vomito si sentiva meglio: spesso accadeva che con l'ingestione di nuovo cibo, aveva ancora vomito.

Mai melena, nè ematemesi. Nel maggio u. s. il p. si sottopose nuovamente ad indagine radiologica che rivelò presenza di ulcera duodenale. Viene alla nostra osservazione il 10 giugno 1933.

Sondaggio gastrico: Reaz. acida; HCl = 2,04 ‰; A. T. = 2,82 ‰; Hb. tracce; acido lattico assente.

Esame radiologico: Antro gastrico completamente e persistentemente spastico con netta immagine da nicchia dolentissima alla palpazione (fig. 26).

Inizio ter. Benz.: 10 giugno. Dopo 20 iniezioni il p. dice che continua ad avere senso di acidità e bruciore ed anche dolore, ma in misura notevolmente minore. Alla 28ª iniezione il p. dice che il dolore è quasi scomparso, si lamenta però di senso di peso all'epigastrio alla sera, e di bruciore dopo i pasti. Dopo la 35ª iniezione endove-

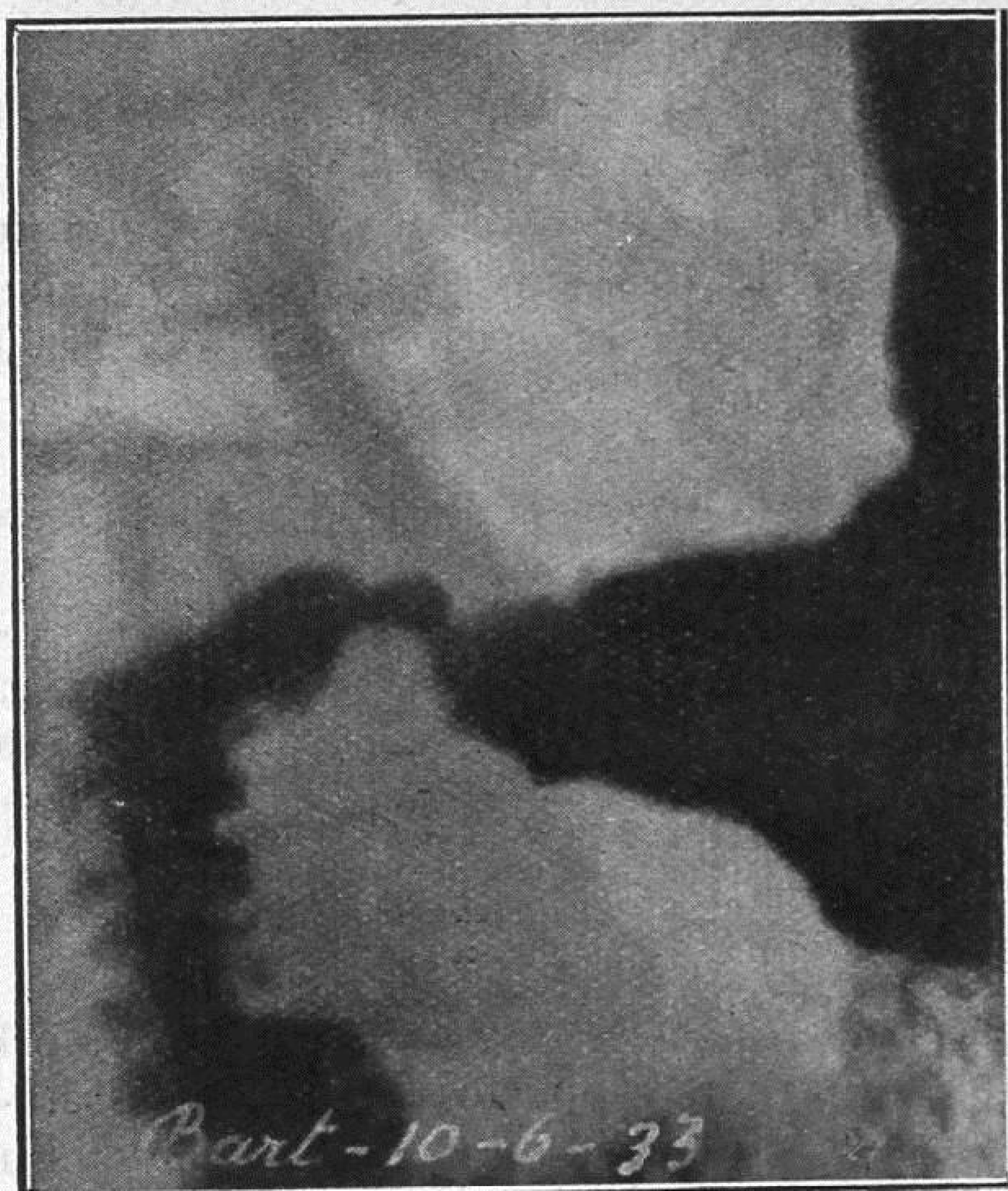


Fig. 26.

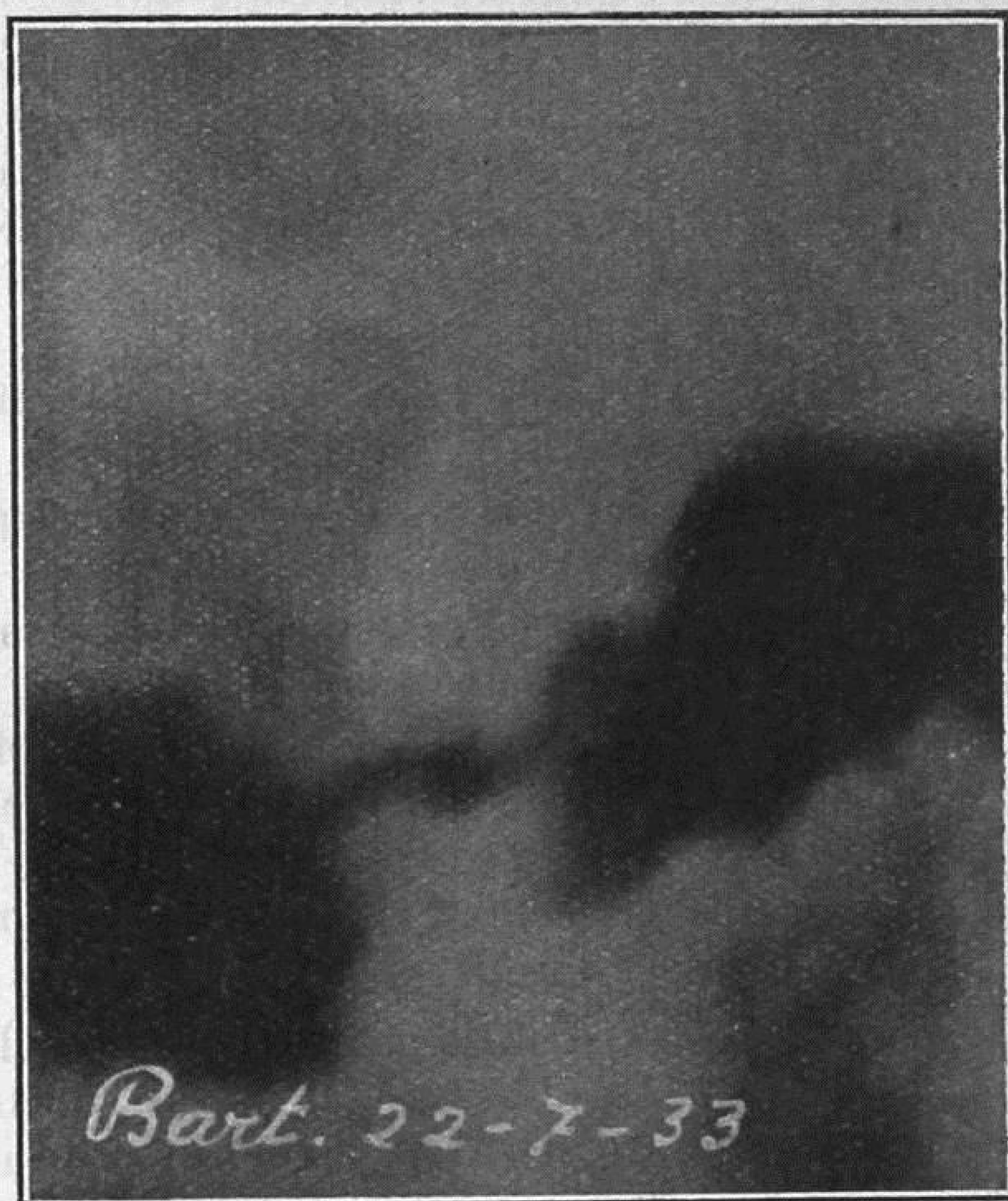


Fig. 27.

nosa il p. afferma di sentirsi bene, non avendo più dolore, nè bruciore. Raramente ha qualche eruttazione acida. Il controllo radiologico anche dopo la 40ª iniezione (22 luglio) dimostrava antro sempre spastico con presenza dell'immagine di nicchia (figura 27).

*
* *

Facendo astrazione dei due casi di ulcera complicata a stenosi pilorica (III, V) nei quali all'infuori di una notevole diminuzione dei valori acidi, la terapia con il Benzoato rimase del tutto inefficace, l'accurata analisi degli altri casi permette senza dubbio di fare qualche rilievo sia clinico che radiologico non privo d'interesse. Naturalmente tutti i pazienti da noi trattati erano tenuti, secondo le indicazioni del Bazzano, a dieta priva di carne, sughi, alcool ed era stato loro vietato il fumo: le iniezioni endovenose (Benzoato Na gr. 0.50 in 2 com. di H_2O) venivano praticate quotidianamente al mattino, a malato digiuno.

In nessuno dei casi fu da noi notato inconveniente alcuno consecutivo all'introduzione del Benzoato, sebbene in alcuni di essi la cura fosse stata protratta a lungo, avendo persino raggiunto ed oltrepassato, come veduto, il numero di 100 iniezioni endovenose.

Non raramente alle prime iniezioni (4-5) è facile assistere ad una brusca acutizzazione della sindrome dolorosa gastrica, ma ben presto il malato

avverte poi una graduale diminuzione di essa, nel mentre che anche il senso di bruciore e di acidità divengono più tollerabili. Si può anzi dire che il dolore epigastrico è quello che più facilmente e più rapidamente viene influenzato dalla introduzione del Benzoato di Na, inquantochè mentre è facile avere la sua definitiva scomparsa dopo 20-25 iniezioni, i malati, a tale periodo di cura si lamentano spesso di avere ancora, sia a digiuno che dopo i pasti, eruttazioni acide e qualche volta senso di bruciore.

Tali insignificanti residuali disturbi sono tuttavia dal paziente, già temprato a ben altre sofferenze, sopportati con indifferenza, anche perchè con l'alimentazione quasi normale ch'egli può fare, le sue condizioni fisiche vanno nel frattempo notevolmente migliorando. Noi stessi abbiamo assistito, in alcuni malati, ad aumenti di peso di 2-3 Kgr. nello spazio di 1-2 mesi.

È stato detto come in alcuni casi il numero delle iniezioni endovenose praticate avesse oltrepassato il centinaio. Naturalmente a ciò fummo indotti dal tardivo instaurarsi nei pazienti di quel miglioramento clinico sopra accennato, miglioramento però, che anche nei casi a decorso favorevole, non è stato da noi mai constatato completo prima della 40ª-50ª iniezione.

Tale limite quindi indicato dal Bazzano come cifra estrema e solo per alcuni casi, deve invece secondo noi essere ritenuto come limite medio. Nella realtà pertanto non è facile comprendere come altri AA. abbiano potuto parlare oltre che di guarigione clinica, anche di guarigione radiologica, già alla 30ª iniezione, dato che se modificazioni radiologiche avvengono, queste sono estremamente più tardive e da noi non sono state osservate mai prima di 60-70 iniezioni endovenose (casi I, VII, XVI).

Radiologicamente infatti solo a questo punto i segni riscontrati apparivano modificati nel senso che accenneremo più sotto.

Per quello perciò che noi avremmo potuto osservare non esisterebbe corrispondenza fra miglioramento clinico e modificazioni radiologiche. Nei casi II, VI. XI, XIII, XIX, ad es. che sono quelli decorsi nel modo più favorevole e gli ammalati alla 50ª iniezione affermavano di sentirsi bene, il controllo radiologico dimostrava invece ancora evidente l'immagine di nicchia (figure 5, 11, 18, 20, 27).

A cura più avanzata invece in alcuni casi la nicchia, ossia il segno diretto dell'ulcera, non appare più visibile o per lo meno la sua ricerca appare talmente difficile che anche dopo molti radiogrammi la sua presenza può restare dubbia. Tuttavia per molto tempo resta qualche segno che ci spinge a prolungare la ricerca: una certa tendenza della piccola curva bulbare a livellarsi, una certa tendenza alla dilatazione del recesso inferiore. Certo a questo periodo gran parte dei fenomeni spastici sono cessati, sono scomparsi gran parte dei segni indiretti a carico dello stomaco e senza un esame non diciamo paziente, ma accuratissimo corredato con radiogrammi in emilaterale D. e S. si concluderebbe per la scomparsa della nicchia.

Al contrario a noi è sembrato di rilevare che modificazioni radiologiche rapide si verificano nei casi di ulcera della piccola curva (casi 4, 8). In questi casi in realtà anche il miglioramento clinico è straordinariamente più rapido che in quelli di ulcera duodenale e radiologicamente dopo 40-50 iniezioni l'immagine di nicchia non era più visibile (figg. 8, 15). Ciò del resto coin-

cide con quanto sarebbe stato notato da Avella e anche da altri AA. (Diario Radiologico, 1933).

A questo punto sorge però il quesito di domandarsi se la scomparsa della nicchia o dei segni indiretti dell'ulcera possono far ritenere il malato guarito anche radiologicamente. Istruttivo, a tale riguardo, si presenta il nostro caso XIV. Il paziente, come riferito nell'anamnesi, dopo aver praticato a Milano 60 iniezioni endovenose, e per la completa scomparsa dei suoi disturbi gastrici e per il risultato dell'indagine radiologica, era stato considerato come guarito. A distanza invece di appena cinque mesi, la sindrome gastrica fece ritorno in pieno e, venuto il paziente alla nostra osservazione, l'indagine radiologica (fig. 21) rivelò netta la presenza di un'ulcera duodenale che, per ovvie ragioni, era da ritenere essere sempre la stessa riscontrata al paziente prima della cura.

L'attenuazione quindi di tutta la sintomatologia radiologica e la impossibilità di constatare ancora una nicchia non autorizza, come del resto abbiamo accennato più sopra, a concludere per la guarigione. Sta di fatto che dopo un certo periodo di cura medica (e con maggior ragione col Benzoato) tutti i segni radiologici si attenuano e solo dopo molti e molti seriogrammi e specialmente con esami in posizione emilaterale destra o in emilaterale sinistra è possibile, sia pur con difficoltà, dimostrare ancora una nicchia.

È stato rilevato come anche nei casi a decorso favorevole non vi sia sempre corrispondenza tra miglioramento clinico e modificazioni radiologiche, ma il primo sia superiore e preceda di gran lunga quest'ultimo, sicchè è per esso che gli ammalati acquistano fiducia nella cura e sono stimolati a proseguirla.

Si può anzi dire che, pur potendo qualche volta ritardare, generalmente il miglioramento nella sintomatologia soggettiva dei pazienti sottoposti a tale terapia è reperto così costante che, se già dopo un certo numero di iniezioni, alcuni ammalati esitano a dichiarare un avvenuto mutamento nelle loro condizioni gastriche, difficilmente in essi poi la cura sarà seguita da buoni risultati.

A tale rilievo ci indurrebbe infatti l'osservazione di alcuni nostri casi (IX, X, XV) nei quali anche dopo la 40ª iniezione endovenosa i pazienti solo qualche giorno dichiaravano di aver digerito *senza sentire il loro stomaco*, mentre più comunemente tanto il dolore, quanto il senso di bruciore e di acidità continuavano invariati, nè l'insistenza della cura riuscì mai in essi, a differenza che in altri, a determinare la completa scomparsa dei disturbi gastrici.

La mancanza del miglioramento clinico in questi infermi d'altra parte era resa ancora più evidente dal confronto con altri pazienti che, iniziata la cura contemporaneamente, dichiaravano ormai di sentirsi bene.

Se quindi in un primo tempo poteva anche essere ammesso che circostanze speciali (ad es. età della lesione) potessero ritardare il pronto effetto della cura, tale ipotesi successivamente veniva a cadere, mentre bisognava pensare che forse altre ragioni intervenivano a diminuire l'efficacia terapeutica del Benzoato.

Osservando il quadro clinico di questi infermi, intanto era già facile rilevare come, a lato della sintomatologia gastrica in sè, esistesse anche tutta una gamma di sofferenze, per cui forse altri organi addominali, in particolare l'appendice, la colecisti, non dovevano essere del tutto estranei nel determinismo della sindrome. Nè tale rilievo clinico mancava di avere riscontro nei risultati dell'esame obiettivo, inquantochè alla pressione digitale le zone corrispondenti al punto cistico ed al punto di Mac Burney riuscivano dolenti; radiologicamente poi come veduto, in tali casi oltre alla lesione ulcerosa, erano stati riscontrati i segni di appendicite cronica.

Ora se a tali dati in precedenza non era stato dato eccessivo valore, la constatazione poi che proprio in questi casi la terapia con il Benzoato riusciva poco efficace, induceva invece a riflettervi sopra, meritando ciò una spiegazione.

Una volta richiamati sullo stato dell'appendice di questi malati, non era però difficile orientarsi e forse l'ipotesi più logica era di ammettere che tali infermi più che semplici portatori di ulcera, presentassero una sindrome addominale destra con ulcera e quindi l'insieme delle lesioni addominali giustificasse il diverso comportamento di questi malati di fronte alla terapia con Benzoato.

Dacchè il Leotta ha richiamato l'attenzione sulla frequenza di questa particolare sindrome, si è veduto infatti che essa in realtà esiste e, se tenuta presente, è facile ad incontrarsi nella pratica pur sempre dovendosi portare il giudizio con cautelata prudenza senza eccessivismi; ed infatti lo studio clinico dei casi ha a poco a poco diminuite le distanze fra gli assertori e gli oppositori sistematici alla S. A. D.

Essendo stata la S. A. D. definita dal Leotta come quello sfondo anatomo-patologico attraverso cui si estrinsecano tutte le affezioni croniche dell'addome destro, ulcera e colecistite comprese, che sono sempre accompagnate da un'appendicite cronica o pregressa, ben s'intende come la cura non possa essere che chirurgica ed anzi le indicazioni e la tecnica (viscerolisi) sono state ben precisate dallo stesso Leotta.

Se dunque per questi infermi la diagnosi di S. A. D. con ulcera è quella più probabile (solo il controllo operatorio del resto è assoluto) il rilievo che in essi il Benzoato di Na riesca poco efficace non è privo di interesse, inquantochè sperare da detta terapia dei buoni risultati è cosa assurda ed insistere significa far diminuire notevolmente la percentuale dei successi.

Tenuto conto però che manca il reperto operatorio, occorre anche ricordare che esistono casi di malattie ulcerose ribelli, casi di duodenite emorragica, casi in cui l'ulcera tende a perforarsi nel pancreas, verso la colecisti ed il duodeno è tutto avvolto da membrane.

*
**

L'analisi minuta ed accurata dei casi da noi trattati ha dunque valso a mettere in evidenza anzitutto dei fatti che, giustamente interpretati, possono forse servire a precisare sempre più l'applicazione di detta terapia.

Il metodo Bazzano va acquistando indubbiamente ogni giorno maggiore diffusione, ma ai fini della sua completa affermazione, è bene anche che esso abbia però nette le sue indicazioni.

Passando tuttavia ad una valutazione serena ed obiettiva di detto metodo, non si può disconoscere che, come medicamento di attacco, il Benzoato di Na rappresenta certamente, al momento attuale, la migliore delle varie terapie mediche finora proposte per l'ulcera gastro-duodenale. Noi infatti non siamo alieni dall'attribuire unicamente ad esso quell'indiscusso miglioramento clinico che si verifica in generale negli ammalati, sottoposti a tale trattamento, e ciò a differenza di coloro che pensano piuttosto attribuirlo all'eventualità di un periodo di silenzio dell'ulcera, al riposo in cui si pone l'ammalato, alla dieta che egli fa, perchè troppa è la differenza tra questi casi e quelli trattati con qualsiasi altro metodo.

D'altra parte se pure si tratta di sola guarigione clinica e se anche questa dovesse essere transitoria, non si può negare valore all'introduzione endovenosa del Benzoato di Na, quando si vedono questi pazienti, con tale cura, tornare subito ad un'alimentazione quasi normale, riprendere le loro occupazioni e quindi non di rado avere anche una tranquillità economica, mentre a tutti è noto invece quanto abitualmente sia minorato un gastropaziente.

Più difficile invece ci sembra convenire sulla guarigione radiologica. In realtà, come abbiamo veduto, dopo un'apparente scomparsa di tutta la sindrome di Akerlund, il paziente può ritornare con recidiva evidente. Nella sindrome radiologica e nella constatazione della nicchia, giuocano gran parte, come è ora dimostrato, i fenomeni edematosi e spastici della muscolaris mucosae: se questi si attenuano il reperto della nicchia o i suoi equivalenti, unici segni di assoluto valore, in tali condizioni è di difficile ricerca. Ma il fatto stesso che nella recidiva del paziente può ricomparire la nicchia, ci dice che la guarigione fu solamente apparente e quindi, nella constatazione radiologica di guarigione, la prudenza deve essere assoluta, come del resto sembra essere confermato da alcune osservazioni radiologiche che qua e là cominciano ad essere comunicate.

RIASSUNTO.

Passate brevemente in rassegna le principali teorie sull'etiopatogenesi dell'ulcera gastro-duodenale per i diretti rapporti che, forse come in nessun'altra malattia, essa ha con la terapia, gli AA. riferiscono sui risultati ottenuti in 19 casi di ulcera gastrica e duodenale trattati con il Benzoato di Na per via endovenosa.

Mentre detta terapia si dimostra di scarsa efficacia nei casi di ulcera complicata da stenosi pilorica o dalla coesistenza di altre lesioni addominali (appendicite cronica ad es.), gli AA. hanno constatato ottimi risultati nei casi di ulcera semplice gastrica o duodenale, quando però la cura sia protratta a lungo (oltre 50 iniezioni endovenose). Nell'ulcera gastrica tuttavia il miglioramento clinico sembra essere più rapido che nell'ulcera duodenale.

Eseguendo controlli radiologici ripetuti, gli AA. fanno però rilevare come il miglioramento clinico non sia sempre accompagnato da modifica-

zioni radiologiche, inquantochè nella maggioranza dei casi pur essendo il miglioramento clinico completo, radiologicamente persisteva l'immagine della nicchia. Solo in alcuni casi ed a cura avanzata, per la cessazione dei fenomeni spastici ed edematosi, la ricerca della nicchia può riuscire difficile ed anche dopo molti radiogrammi rimanere dubbia, ma poichè nella recidiva del p. la nicchia può tornare evidente, ciò indica che l'attenuazione di tutta la sintomatologia radiologica non autorizza a parlare di guarigione e quindi nella constatazione radiologica di essa, gli AA. ritengono che la prudenza deve essere assoluta.

BIBLIOGRAFIA.

R. Alessandri. *Manuale di Chirurgia*, vol. IV, ed. Pozzi, Roma, 1933.
G Avella. *Contributo alla terapia dell'ulcera gastrica.* Riforma Medica, 2-7-1933.
S. Bazzano. *Nuovi contributi alla cura dell'ulcera gastro-duodenale col Benzoato di Na introdotto per via endovenosa.* Atti 38° Congresso Medicina Interna, Roma, 1932.
S. Bazzano. La Medicina del Lavoro, 4, 1933
A Busi. *Tecnica e diagnostica radiologica nelle malattie chirurgiche*, U.T.E.T., 1933.
A. Cecchini. *Sulla cura dell'ulcera gastrica col Benzoato di Na.* Gazz. Ospedali e Cliniche, n. 20, 1933.
Di Cesa-Bianchi. *La terapia medica dell'ulcera gastrica.* Rass. Clin. Scientif., n. 11, 1931.
C. A. Guelmi. *Il metodo di cura Bazzano nell'ulcera gastro-duodenale.* Tip. Mascaretti, Castelsangiovanni, 1933.
N. Leotta. *La sindrome addominale destra.* Policlinico, Sez. Pratica, n. 24, 1933.
J. Lenormand. *Traitement des douleurs gastriques et duodenales par les aminoacidés*, Paris Médical, n. 23, 1933.
L. Manginelli. *Il trattamento medico dell'ulcera gastrica e duodenale.* Rass. Clinico Scientifica, n. 7, 1933.
M. Messini. *Il benzoato di Na nella terapia dell'ulcera gastro-duodenale.* Le Forze Sanitarie, n. 20, 1933.
G. Parenti, *La terapia dell'ulc. gastro-duodenale: trattamento col Benzoato di Na.* Giornale Clin. Medica, n. 6, 1933.
Trattato Medicina Interna. Ed. Minerva, Torino, 1932.
Trattato Italiano Medicina Interna. Soc. Ed. Libraria, Milano, 1931.
Vita. *Genesi e significato dell'immagine radiologica nell'ulcera gastrica e duodenale.* Radiol. Medica, n. 7, 1933.

II.

Ospedale di S. Spirito in Sassia - Roma - Sala S. Carlo Genga.

Il valore dell'encefalografia nella diagnosi dei tumori cerebrali.

Studio clinico ed encefalografico con particolare riguardo ad un caso di tumore del lobo parietale destro

per il prof. Tommaso Lucherini, primario medico e docente.

Sommario. — Note storiche sull'encefalografia. — Tecnica. — Impiego diagnostico dell'encefalografia. — Cenni sull'immagini encefalografiche normali. — Saggi di encefalografie normali. — Come valutare i reperti di encefalogrammi patologici. — Studio clinico ed encefalografico di un caso di tumore (endotelioma) del lobo parietale destro. — Considerazioni. — Studio clinico ed encefalografico di un caso di tumore dell'angolo ponto-cerebellare sinistro *con arteriografia cerebrale*. — Studio clinico di un caso di glioma del ventricolo laterale sinistro. — Encefalografia e pneumoventricolografia. — Conclusioni. — Bibliografia.

La difficoltà della diagnosi radiologica diretta dei tumori cerebrali ha in questi ultimi tempi giustificato l'impiego di mezzi di contrasto per l'esplorazione delle cavità cerebrali. Tralasciando di parlare dei mezzi opachi, oggi poco usati (lipiodol; soluzione di abrodil al 20 %; di ioduro di litio al 20 % (Arnell), dirò subito che il metodo di contrasto non opaco che si è naturalmente imposto per la maggiore sicurezza e praticità è quello delle iniezioni di aria. L'argomento per quanto non più nuovissimo, pur tuttavia è sempre all'ordine del giorno, tanto che la « Société de Neurologie di Parigi » ne ha fatto un tema di relazione nel prossimo 13° Congresso internazionale di neurologia che si terrà a Parigi alla fine del prossimo maggio. Per amore di brevità non sto ora a fare la minuta storia del metodo, che potrà trovarsi ben descritta su recenti monografie o trattati; soltanto accennerò brevemente a quei dati che mi sembrano più importanti e degni di ricordo. Nel 1918 Dandy dopo preliminari indagini sperimentali su animali e dopo aver constatato che l'aria ha il vantaggio di rimanere indifferente nei ventricoli e di riassorbirsi rapidamente, ebbe per il primo l'idea di applicare tale metodo di indagine all'uomo rendendo così, a mezzo di radiografie, ben visibili in tutte le proiezioni gli spazi ventricolari. Tale metodo definito col nome di pneumoventricolografia (V. G.F.), era praticato da Dandy mediante la puntura diretta transcerebrale attraverso le fontanelle quando queste non erano ossificate, ovvero negli adulti attraverso una breccia ossea, la cui sede preferita (essendo molteplici le sedi scelte dai vari AA.) è 6-7 cm. al disopra della protuberanza occipitale esterna, a circa 2 cm. all'esterno della linea mediana. Ulterior-

mente poi Dandy (1919) allo scopo di studiare la topografia dei solchi cerebrali e la configurazione degli spazi subaracnoidei, e della cisterna magna, convinto che l'aria, quando è iniettata attraverso il canale vertebrale, non riesce a penetrare nei ventricoli che in caso soltanto di idrocefalia, ricorse appositamente anche al metodo della insufflazione gassosa attraverso il rachide. Quest'ultimo metodo veniva nel 1921 contemporaneamente adottato in Germania da Bingel, senza che l'uno fosse a conoscenza dei tentativi dell'altro. Ebbene Bingel che chiamò il metodo « encefalografia » (E. G. F.), contrariamente all'opinione di Dandy ebbe campo di rilevare attraverso una diligente osservazione di numerosi casi, che l'aria introdotta nel rachide riusciva invece il più delle volte a penetrare nei ventricoli cerebrali. Dandy, ritenendo che normalmente i forami di Luschka e di Magendie non esistono, giudicò senz'altro il metodo della insufflazione dell'aria nel rachide inadatto allo scopo di visualizzare gli spazii ventricolari. Invece Bingel appoggiando la sua opinione alla ricca documentazione iconografica da lui ottenuta, sostenne che l'aria dal rachide perveniva quasi sempre nei ventricoli, ammettendo come normale l'esistenza dei forami di Luschka e di Magendie ed asserendo che l'ostacolato passaggio dell'aria era dovuto particolarmente ad una obliterazione patologica di tali forami. La controversia che si apriva nel '21 per opera degli stessi ideatori dei due metodi: americano il primo (Dandy), tedesco il secondo (Bingel), continuò e continua ancora senza che si sia giunti a dare la preferenza ad un metodo più che all'altro e senza che si sia riusciti ad affermare la superiorità dell'uno sull'altro. I contributi sono stati notevoli e svariati gli argomenti portati dai singoli autori a sostegno del metodo preferito. Qualche modificazione di tecnica è stata proposta ai due metodi; e riguarda essenzialmnte le modalità d'introduzione dell'aria. Fra queste ricorderò la via sottoccipitale; e la proposta recentemente fatta da Dogliotti (1933), che allo scopo di raggiungere il ventricolo laterale ha pensato di passare direttamente attraverso la volta dell'orbita con un ago robusto, arrivando per questa via nella parte più anteriore del corno frontale.

Tralasciando l'esame dell'abbondante letteratura in proposito, dirò che in questa nota io intendo occuparmi dell'encefalografia con il proposito di portare un contributo allo studio di tale metodo di indagine. E perciò prima di tutto accennerò brevemente alla tecnica.

Tecnica. — Bingel dopo aver inizialmente praticato le iniezioni di aria con un semplice ago da puntura lombare, propose ed adottò un apparecchio speciale costituito da due aghi di differente lunghezza e muniti ambedue di un rubinetto e di un mandrino. Uno dei due aghi è in comunicazione con il recipiente pieno di aria, mentre l'altro comunica con un tubo di vetro ripiegato ad U, e che serve per la raccolta del liquor. Le zone ove si pratica la puntura con gli aghi sono due o a diversa altezza o al livello della stessa vertebra, facendo attenzione di pungere ai lati di una stessa apofisi spinosa e convergendo poi le punte degli aghi verso la linea mediana. Con tale apparecchio si può determinare esattamente la pressione con la quale viene insufflata l'aria, in maniera che la pressione fra il liquido e il gas rimane costante. Però pur riconoscendo l'utilità di tale apparecchio ideato da Bingel, tuttavia io, seguendo l'esempio della maggior parte degli autori, mi sono servito di un semplice ago da puntura lombare e di una siringa « Record » comune da 20 cmc., praticando per i miei casi la rachicentesi in corrispon-

denza del terzo o quarto spazio intervertebrale lombare, previa anestesia locale. Il paziente deve essere digiuno e la posizione preferita è quella seduta sul margine del lettino. La quantità di gas che secondo Bingel può essere iniettato nello speco vertebrale dell'adulto, varia da 20 a 100 cmc. di aria, a seconda delle condizioni e della tolleranza del paziente. Riguardo al rapporto fra liquor estratto ed aria insufflata le opinioni sono svariate; ma secondo i più si inietta tanta aria quanto liquor viene estratto. A tale proposito dirò che Jungling ritiene che la quantità di aria nel ventricolo può raggiungere un valore doppio del liquor estratto. L'operazione si fa facendo ripetutanente uscire determinate quantità di liquido (5-10 cmc.) e sostituendole volta a volta con altrettante quantità di aria; e si continua frazionatamente la manovra sino a che (quando le condizioni del paziente lo permettano) non fuoriesca più liquido. Durante l'insufflazione di aria, se si ascolta con uno steto o fonendoscopio in corrispondenza delle regioni parietali, si apprezza un rumore netto di gorgogliamento dovuto all'entrata dell'aria negli spazi ventricolari. Inoltre per uno o due giorni dopo l'introduzione di aria applicando il nostro orecchio sul cranio del paziente e facendo fare ad esso dei movimenti bruschi, si può avvertire il tipico rumore di guazzamento (succussione). In genere il metodo non presenta alcun pericolo ed è di facile applicazione. I pazienti di solito avvertono durante o subito o qualche ora dopo l'immissione di aria una cefalea più o meno intensa e spesse volte nausea, vomito, sudorazioni più o meno profuse ed elevazione di temperatura. Tali sintomi vengono in genere considerati come fenomeni irritativi da parte delle cavità ventricolari.

Impiego diagnostico dell'encefalografia. — Questo metodo d'indagine è stato riconosciuto di valido aiuto nella diagnosi differenziale e nella localizzazione dei tumori cerebrali. È noto che nella maggior parte dei casi i tumori cerebrali non danno segni radiografici diretti di localizzazione. Dandy-Merril sostengono che soltanto nel 6 % dei casi i tumori intracranici sono rilevabili all'indagine radiografica. Gershon-Cohen (*Am. Journ. of Rönt.*, vol. 26, n. 3) afferma che nel 59 % dei gliomi, che costituiscono la maggior parte dei tumori cerebrali, il reperto radiografico è del tutto negativo senza il sussidio della encefalografia. Ora certamente questo metodo di indagine si è mostrato assai utile negli accertamenti diagnostici dei tumori intracranici, per la ragione, si capisce, che questi situati in un determinato settore dell'emisfero cerebrale, vengono a comprimere il ventricolo corrispondente, spostandolo, deformandolo in maniera tale da proiettare sulle films, a mezzo delle varie proiezioni craniche, quelle immagini che servono ad assicurare l'esistenza e la sede del tumore. Ma tale metodo che in principio fu con vantaggio applicato quasi esclusivamente per lo studio dei tumori cerebrali, in seguito, abusandone, come di solito è accaduto ed accade per ogni altro metodo di indagine, fu utilizzato anche per lo studio di quei processi morbosi la cui diagnosi clinica è facile e sicura. E così è stata praticata nella epilessia genuina, ove Förster, che si è occupato dell'argomento, rilevò, contrariamente ad altri autori che trovarono reperti normali (Fischer, Meyer, Heidrich, ecc.), il seguente quadro encefalografico: riempimento degli spazi subaracnoidei dovuto ad una aracnoidite siero-fibrosa; asimmetria dei ventricoli, e qualche volta mancato riempimento di un ventricolo laterale o di tutti i ventricoli.

Ho avuto anche io occasione di praticare una encefalografia (60 cmc. di aria) in un caso di epilessia genuina ed ho osservato un reperto encefalografico assai simile a quello descritto da Förster. Infatti i documenti encefalografici mi hanno fatto nel mio caso rilevare un mancato riempimento d'aria del ventricolo laterale sinistro, mentre il ventricolo destro era scarsamente riempito. Il gas iniettato si trovava quasi tutto raccolto negli spazi subaracnoidei e nella cisterna magna.

L'encefalografia è stata inoltre impiegata in casi di paralisi cerebrale infantile: e così Eley e Vogt hanno praticato circa 350 encefalogrammi in bambini affetti da lesioni cerebrali, affermando che tale mezzo diagnostico è di grande utilità. È stata anche usata per la diagnosi dell'idrocefalia, per la localizzazione di aracnoiditi (Adson), per lo studio di casi di lesioni posttraumatiche cerebrali (Schwab, Wurtenberg), di casi di emorragia, di meningo-encefaliti, di atrofia cerebrale, di postumi di meningiti, di encefalite letargica, di corea di Huntington, di meningite sierosa adesiva circoscritta (Lewy). Però i reperti encefalografici nei processi morbosi su indicati offrono tutt'altro che aspetti tipici e definiti e direi patognomonici, potendosi, a detta degli stessi autori che si sono occupati dell'argomento, rilevare in tali processi dello stesso tipo e della stessa natura encefalogrammi con imagini le più discordanti (ora mancato riempimento dei ventricoli laterali, ora dilatazione, ora spostamento, ora deformazione di essi e così via). E ciò naturalmente accade sia perchè le cavità cerebrali possono essere sottoposte nei singoli casi ai più svariati danneggiamenti, sia perchè i quadri encefalografici possono variare a seconda dell'epoca, del grado e della estensione della malattia. Nei riguardi dei tumori cerebrali invece l'encefalografia è di indiscussa utilità, non soltanto per le difficoltà che spesso si incontrano nell'accertamento diagnostico e topografico della neoplasia, ma anche perchè ci offre il più delle volte dei reperti assai evidenti e dimostrativi.

Cenni sulle immagini encefalografiche normali. — L'indagine encefalografica viene eseguita subito dopo o qualche ora dopo la introduzione di aria nelle classiche quattro proiezioni: ossia la fronto-occipitale, la occipito-frontale e la latero-laterale destra e sinistra. Le immagini normali dell'adulto naturalmente variano a seconda del quantitativo di aria insufflata nelle cavità ventricolari. Il grado dell'insufflazione suole essere diviso in: « *piccolo* » quando si iniettano da 20 a 40 cmc. di aria; in « *medio* » quando si iniettano da 40 a 60 cmc.; « *forte* » da 60 cmc. in poi. Le figure che qui sotto riproduco (vedi figura n. 1-2-3) valgono a dare la rappresentazione schematica delle immagini encefalografiche normali nelle tre proiezioni, facendo noto che a seconda della quantità di aria iniettata i ventricoli laterali assumono un diverso aspetto, che è indicato dallo spazio segnato con la righettatura spessa e nera in caso di piccola insufflazione, spazio a cui si aggiunge quello con la righettatura tenue e sottile in caso di insufflazione media, e quello con la punteggiatura in caso di insufflazione forte. Naturalmente siccome il liquor per la legge di gravità va in basso e l'aria iniettata sale in alto, allora avremo riempiti a seconda delle varie proiezioni, determinati settori ventricolari.

E così nella figura n. 1 che riproduce lo schema di un encefalogramma fatto con l'occipite in alto e fronte sulla lastra, si vede soltanto l'estremità dei corni occipitali (trovandosi questi in alto sono naturalmente i primi a

riempirsi di gas), quando l'introduzione di aria è piccola (righettatura spessa), mentre con l'introduzione media si disegna anche il carrefour ventricolare (righettatura sottile); e con l'introduzione forte di aria si disegnano il corpo ed i corni frontali (zona punteggiata).

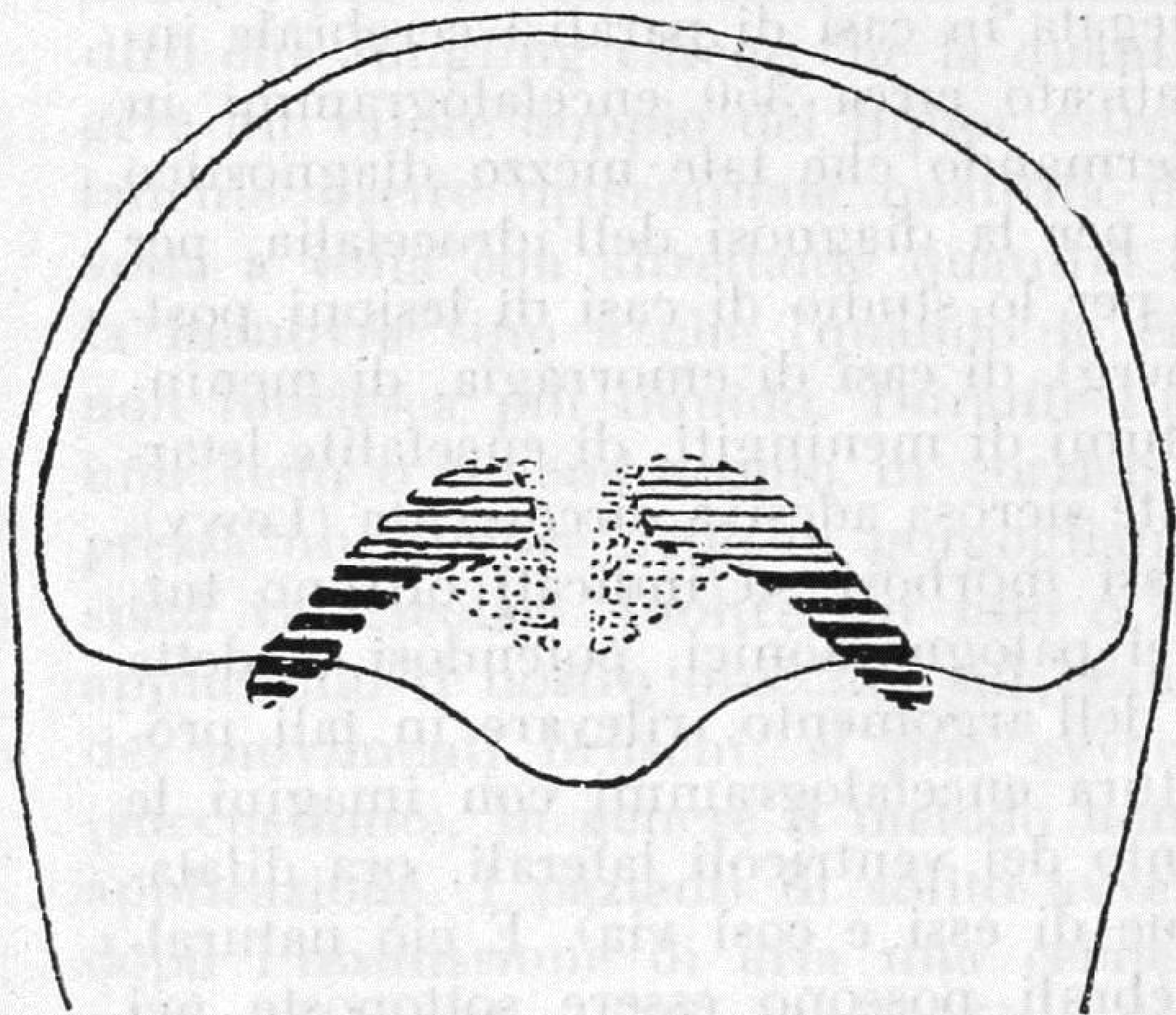


FIG. 1. — Encefalogramma fatto con l'occipite in alto.

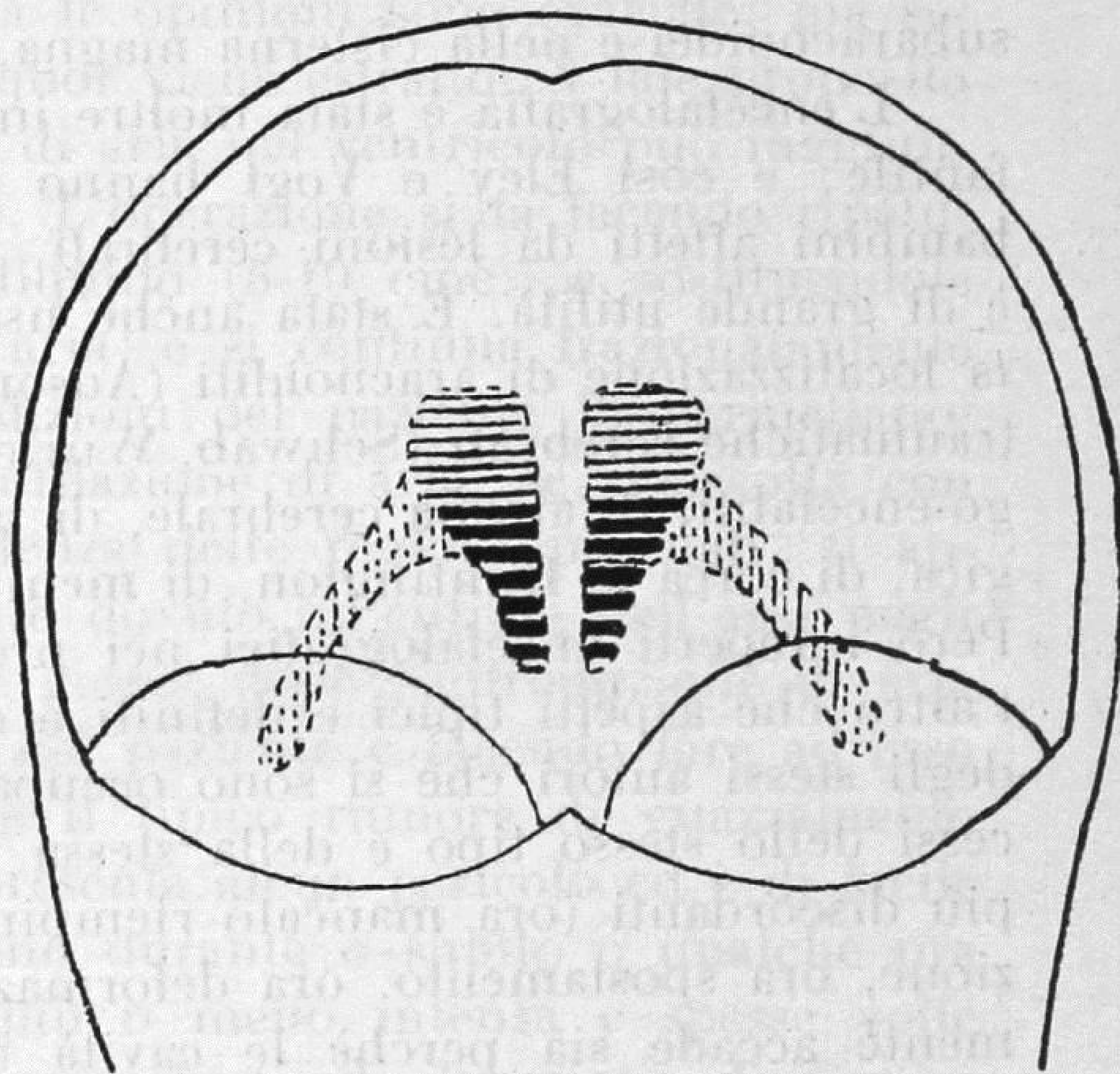


FIG. 2. — Encefalogramma fatto con la fronte in alto.

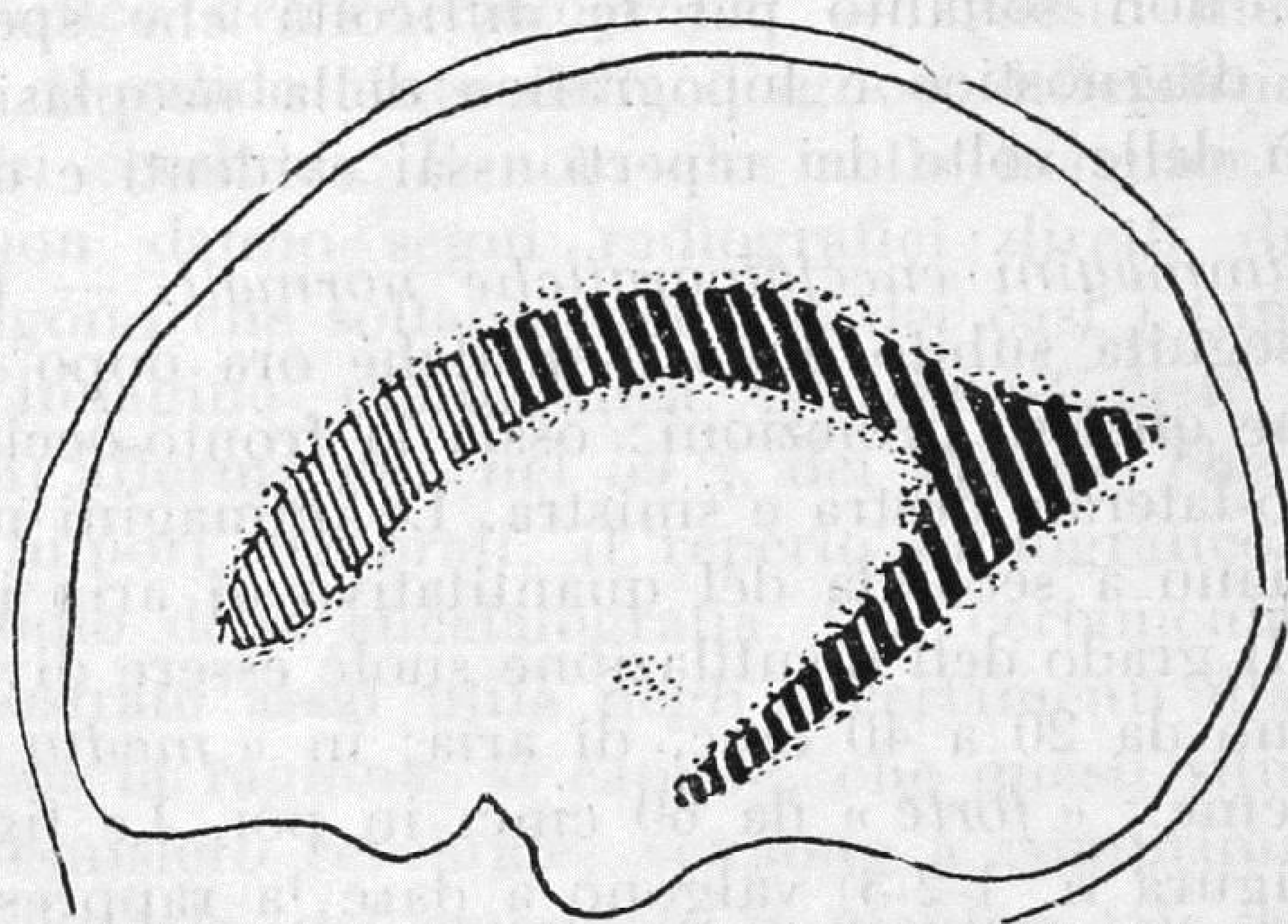


FIG. 3. — Encefalogramma fatto in proiezione laterale.

Nella figura n. 2 che riproduce lo schema di un encefalogramma fatto con la fronte in alto, si vedono soltanto i corni frontali (essendo questi in alto sono i primi a riempirsi di gas) quando l'introduzione di aria è in piccola dose (righettatura spessa); mentre con l'introduzione media si rilevano i corpi frontali (righettatura sottile); e con l'introduzione a forte dose di aria si disegnano i corni sfenoidali e i crocevia (zona punteggiata).

Nella figura n. 3 che riproduce lo schema di un encefalogramma fatto in proiezione latero-laterale, con la piccola immissione di aria si mette in evidenza soltanto il corno sfenoidale, il corno occipitale e il carrefour,

(righettatura spessa); con la immissione media si disegna anche il corno frontale (righettatura sottile); mentre con l'immissione forte si mette in evidenza il contorno dell'altro ventricolo laterale (zona punteggiata).

Non ritengo opportuno fare una minuta descrizione della forma e topografia ventricolare, che può essere studiata su appositi testi; soltanto, a complemento di quanto sopra ho detto, accennerò che nella proiezione sagittale (fronte in alto, vedi fig. 2), i ventricoli quando sono totalmente riempiti assumono un aspetto triangolariforme, con punta in basso, divisi dal setto pellucido e ricordano le ali della farfalla. Nella proiezione laterale invece il ventricolo quando ha avuto un riempimento medio o forte, assume una forma che chiamerei a « branche di forcipe », o come abitualmente si dice a C aperto in avanti, abbracciante i nuclei della base e con una breve coda posteriore (corno occipitale) che termina a punta nel « calcar avis » del lobo occipitale. La branca antero-superiore è costituita dal corno e corpo frontale ed arriva col suo estremo arrotondato nel lobo frontale; la branca inferiore costituita dal corno sfenoidale è più corta e più sottile della superiore e termina nel lobo temporale; infine i tre corni (frontale, sfenoidale ed occipitale) si congiungono in un punto ampio che è situato nel lobo parietale alquanto posteriormente e che è chiamato crocevia, o « carrefour ».

L'aria iniettata nel rachide prima di arrivare nei ventricoli laterali compie un lungo tragitto. Essa transita dapprima in quel sistema di cavità irregolari che sono gli spazii subaracnoidali, e poi passando attraverso il « foramen Magendii ed i foramina Luschkae » arriva nei ventricoli cerebrali (attraversando precisamente il quarto ventricolo, l'acquedotto di Silvio, il terzo ventricolo e da questo finalmente attraverso il forame di Mönro arrivando nei due ventricoli laterali). Ma non sempre il gas arriva a destinazione e qualche volta (e ciò costituì come abbiamo detto la prima ragione di dissenso fra Bingel e Dandy) l'aria non riesce ad entrare nei ventricoli cerebrali per cause il più delle volte oscure e non documentabili e si sofferma a livello degli spazi subaracnoidali e alla base dell'encefalo in quelle ampie cavità chiamate: cisterne subaracnoidali. In questi casi nei radiogrammi appare ben rilevato il disegno dei solchi cerebrali, tanto che qualche volta, è possibile persino fare lo studio e l'identificazione topografica cranio-cerebrale di essi (vedi fig. 6). A questo proposito dirò che alcune volte il gas ritarda a penetrare nei ventricoli, e solo dopo varie ore questi si trovano iniettati; tanto che io in due casi ho trovato disegnati solamente i solchi subito dopo l'iniezione di aria, mentre dopo qualche ora (in un caso dopo 24 ore) dagli spazi subaracnoidali essa era passata nei ventricoli cerebrali.

Saggi di encefalografie normali. — Prima di entrare a parlare dell'importanza dell'encefalografia nella diagnostica dei tumori endocranici, ritengo utile mostrare alcuni encefalogrammi normali, eseguiti in due casi, nei quali sorse il sospetto clinico della esistenza di un tumore cerebrale, ma che invece l'indagine encefalografica e l'ulteriore decorso clinico fecero senz'altro allontanare. Ebbene ho appositamente scelto gli encefalogrammi di questi due pazienti, a scopo esemplificativo, perchè in un caso (si trattava di lues cerebri) il gas (80 cmc.) giunse immediatamente nei ventricoli laterali, il cui aspetto risultò nelle varie proiezioni del tutto normale; mentre nell'altro caso il gas (75 cmc.) non riuscì a penetrare nei ventricoli rimanendo negli spazi subaracnoidali. L'encefalogramma infatti del primo caso che qui

riproduco (vedi figura 4), eseguito in posizione latero-laterale, mostra la normale configurazione del ventricolo con i suoi tre corni (occipitale, frontale e sfenoidale) perfettamente riempiti di aria.

Nell'altro caso invece in cui il gas non riuscì ad arrivare nei ventricoli per cause non facilmente comprensibili, gli encefalogrammi (vedi figura 5 e 6) fatti in proiezione sagittale e latero-laterale mostrano bene evidente la rete dei solchi cerebrali e la cisterna magna dinanzi alla squama occipitale.

Ho avuto campo di praticare nella mia corsia 12 indagini encefalografiche e soltanto in quest'ultimo caso mi è capitato che l'aria iniettata

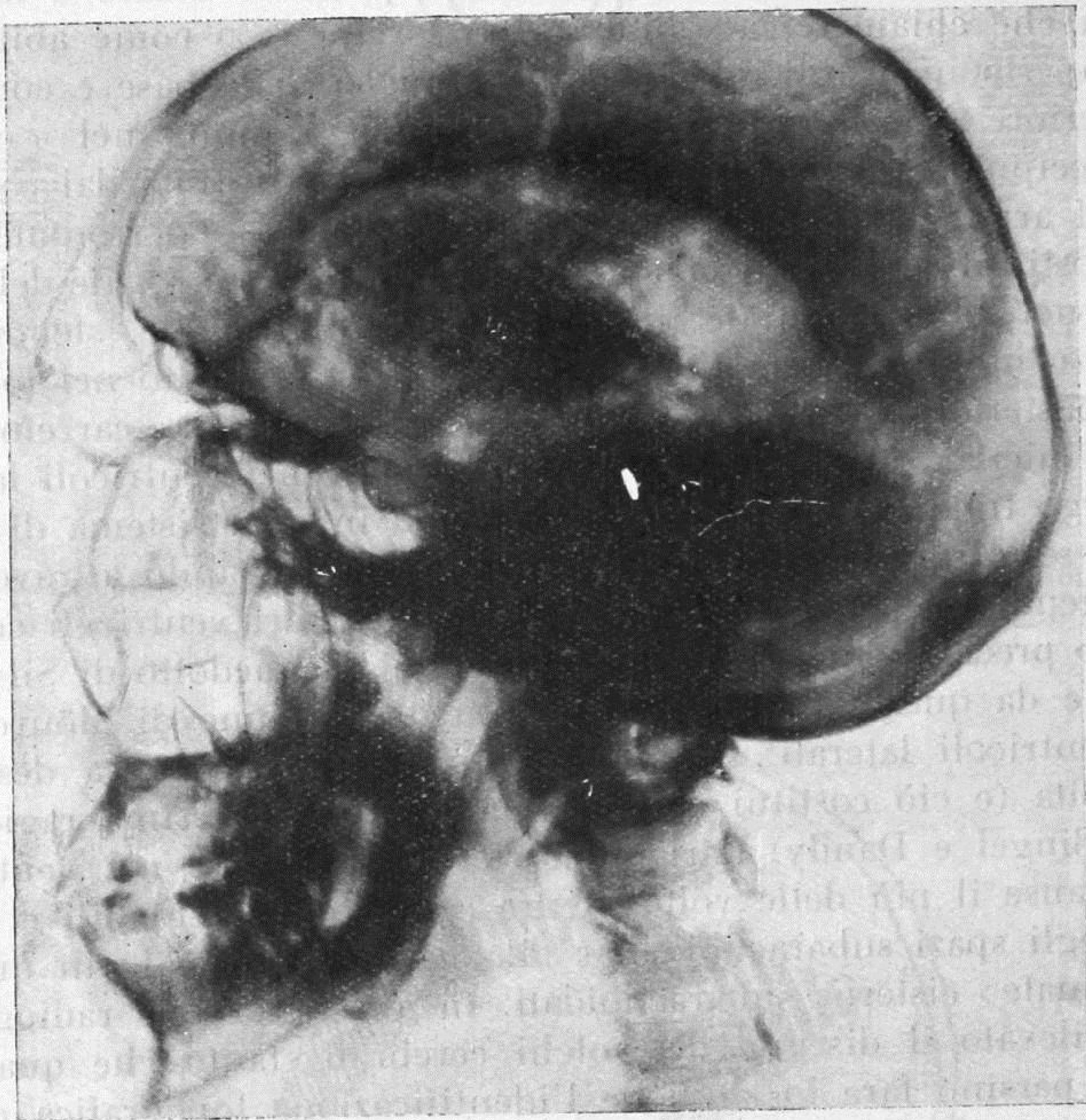


FIG. 4. — Encefalogramma latero-laterale, che mostra la normale configurazione del ventricolo laterale.

non abbia oltrepassato il livello degli spazi subaracnoidali e non abbia invaso le cavità ventricolari. Non è ora il caso certo di addurre delle cifre percentuali; però sempre a proposito della utilità e del valore diagnostico dell'encefalografia alla Bingel, comparativamente alla ventricolografia alla Dandy, non mi pare inopportuno il particolare rilievo.

Come valutare i reperti d'encefalogrammi patologici. — Da quanto sopra abbiamo detto l'immagine encefalografica normale, quando non siano stati commessi errori di proiezioni, che creano eventualmente delle false figure asimmetriche, fa rilevare i due ventricoli laterali in posizione e sede normale, senza deformazioni e dilatazioni alcune. È facile di conseguenza che in casi di tumori endocranici tali cavità ventricolari risentano con estrema facilità la presenza di masse tumorali più o meno voluminose che direttamente o indirettamente, per la compressione che determinano, modificano

la grandezza, la sede di una determinata cavità, ovvero di tutto il sistema ventricolare. E così che facendo la lettura comparativa degli encefalogrammi eseguiti nelle varie proiezioni craniche, si viene a rilevare quella deviazione o deformazione o compressione o mancato riempimento o dilatazione (idrocefalia) di uno o di entrambi i ventricoli laterali, che è indice di condizioni patologiche endocraniche. Rawak afferma che anche tumori relativamente piccoli sono già in grado di comprimere lateralmente il ventricolo corri-

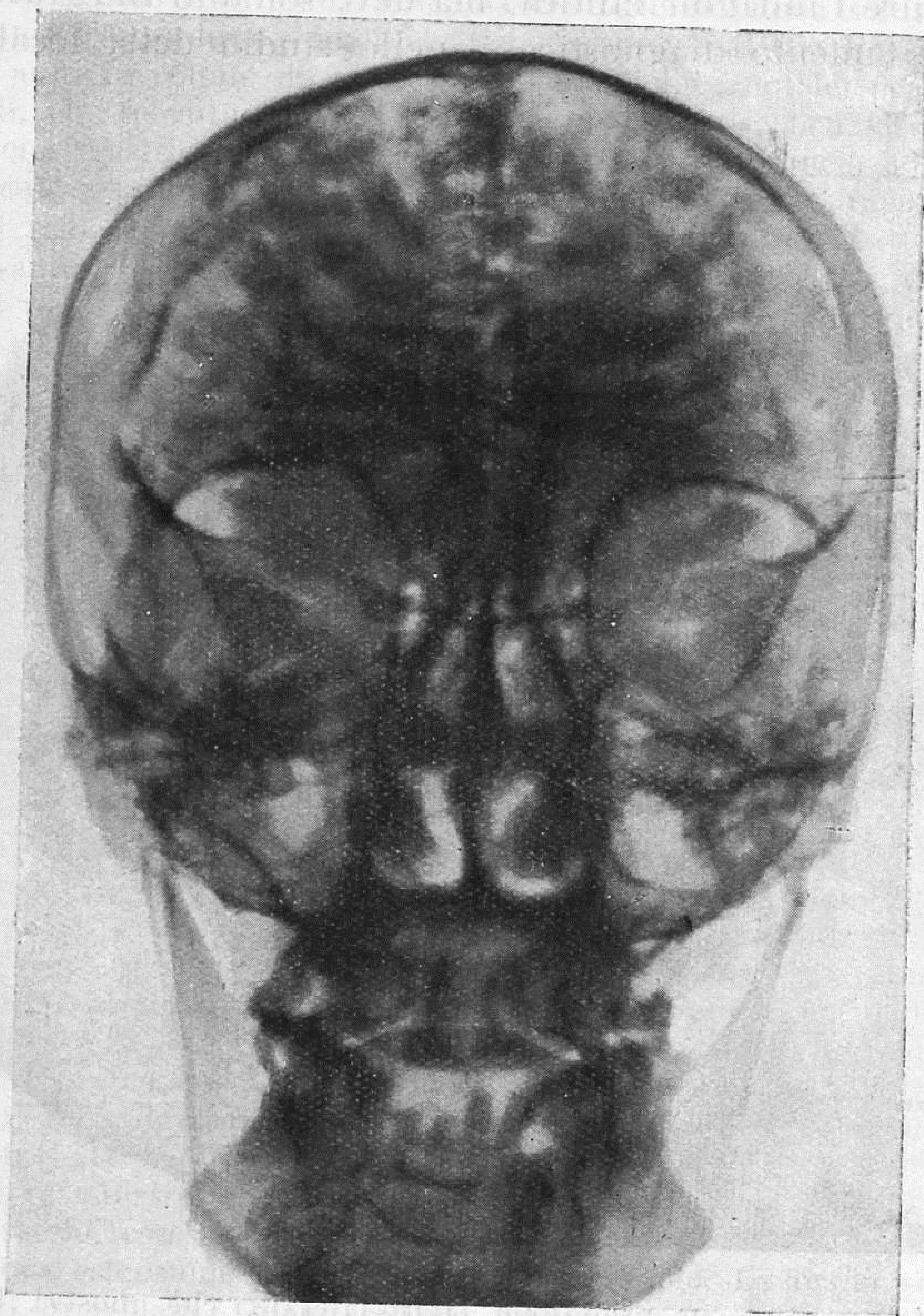


FIG. 5. — Encefalogramma in proiezione sagittale, ove è evidente la presenza dell'aria negli spazii subaracnoidali.

spondente, di deformarlo e di respingere le cisterne subaracnoidali. Non solo poi mediante l'encefalografia noi possiamo assicurarci dell'esistenza di un tumore intracranico, ma eventualmente in caso di necessità, ripetendo a distanza di tempo l'esame, possiamo in certo modo anche giudicare l'andamento e l'ulteriore sviluppo del processo morboso.

Certamente la interpretazione degli encefalogrammi non è però facile; ed è necessaria molta prudenza nelle deduzioni. Come è possibile ad esempio riuscire a giudicare esattamente con la sola encefalografia un tumore del lobo parietale da un tumore del lobo temporale dello stesso lato, quando entrambi possano determinare naturalmente una compressione laterale del

ventricolo corrispondente? Come si può dire che un idrocefalo interno bilaterale, riscontrato all'indagine encefalografica, sia ad esempio l'espressione di un tumore del cervelletto, quando è noto che l'idrocefalia può anche rilevarsi in casi di tumori del ponte, dei peduncoli cerebrali, del bulbo, dell'angolo ponto-cerebellare, insomma tutte quelle volte in cui si ha compressione della vena magna di Galeno e dell'acquedotto di Silvio?

Ecco perchè l'ncefalografia, pur riconoscendone la grande importanza, non deve sostituire l'indagine clinica, ma deve soltanto integrare e sussidiare questa nell'accertamento diagnostico e nello studio della localizzazione dei tumori cerebrali.



FIG. 6. — Encefalogramma in proiezione latero-laterale, che mostra bene evidente la rete dei solchi cerebrali e la cisterna magna.

Ho già detto che ho avuto occasione di praticare recentemente in pazienti del mio reparto 12 indagini encefalografiche. E dirò subito che in alcuni di questi pazienti l'encefalografia, facendomi rilevare immagini ventricolari abnormi, ha contribuito non solo a chiarire la diagnosi clinica, ma ha facilitato l'accertamento della sede della neoplasia. Fra i casi di tumore cerebrale che mi è occorso di osservare in questi ultimi mesi nella mia corsia, soltanto in un caso di glioma del ventricolo laterale sinistro, che illustrò dal solo punto di vista clinico, non mi è stato possibile, come era mio desiderio, di praticare l'encefalografia.

Comincerò prima di tutto col riferire un caso di tumore (endotelioma) del lobo parietale destro, su cui mi soffermerò in maniera particolare, non

soltanto per il valido aiuto che in tale caso è stato apportato dall'encefalografia alla diagnosi ed alla localizzazione del neoplasma, ma sopratutto per l'interessante contributo clinico che reca allo studio di una questione tanto dibattuta quale è quella della semeiologia dei tumori del lobo parietale.

Ven. Davide, di anni 39, carrettiere. Padre e madre hanno 72 anni e stanno bene. Un fratello ebbe meningite (?) da bambino ed è attualmente ricoverato in Manicomio. Il paziente è ammogliato con donna sana; ha tre figli in buona salute. È modico bevitore; non fumatore. Nega lues e mali venerei. Nessuna malattia importante in passato. All'età di sette anni fu colpito da un sasso sulla regione frontale, per cui riportò ferita delle parti molli, che fu suturata. Ora permane una cicatrice ben visibile. A venti anni contrasse infezione malarica. Riferisce che otto mesi fa incominciò ad indebolirsi la vista e gradualmente e progressivamente tale indebolimento andò aumentando, per cui fu costretto a farsi visitare da un oculista. Le diverse cure furono inutili, tanto che dopo poco tempo divenne completamente cieco. Insieme al disturbo di vista incominciò a sorgere anche il vomito, che in principio era poco frequente e si manifestava quasi sempre al mattino; poi andò rendendosi sempre più frequente. Nello stesso tempo accusò cefalea che andò gradualmente aumentando, e qualche volta vertigini. Il paziente non è mancino. Egli assicura che non si è mai lagnato in genere di alcun disturbo di sensibilità (parestesie, anestesie ecc.) a carico degli arti superiori ed inferiori.

Per quanto il malato abbia il sensorio integro, tuttavia questi dati anamnestici sono stati per maggiore sicurezza sottoposti al controllo di persone di sua famiglia (moglie e sorella).

E. O.: Condizioni generali discrete. Il paziente giace in decubito supino ed è sonnolento, però si riesce a destarlo facilmente. Il sensorio è abbastanza lucido. Cute e mucose rosee. Pannicolo adiposo discreto. Cicatrice irregolare nella regione frontale sinistra. Faringe lievemente arrossato. Scheletro del tronco e degli arti normale. Polso 74, ritmico, uguale, a pressione media. Respiro regolare. Temperatura normale.

Torace e cuore: nulla di abnorme.

Addome: indolente; *Fegato e milza* nei limiti normali.

— *Sistema nervoso*: sensorio integro; decubito indifferente; oculomozione normale. Pupilla sinistra si presenta fortemente midriatica e non reagisce alla luce. Pupilla destra è più ristretta e reagisce debolmente alla luce. Non nistagmo. Non ptosi delle palpebre. La plica naso-labiale sinistra si presenta spianata. La corrugazione della fronte è possibile ed eguale bilateralmente. I movimenti delle palpebre sono normali e completi. La chiusura forzata delle palpebre è completa a destra, più debole a sinistra. Nell'atto di digrignare i denti la commissura labiale destra è fortemente stirata all'esterno. Non rigidità dei muscoli della nuca.

L'arto superiore sinistro si presenta leggermente flesso sul braccio, col polso semiflesso sull'avambraccio, con le dita semiflesse ed alquanto deviate lateralmente (cubitalmente), con modica estensione quasi costante del mignolo. La mano sinistra è a tratti scossa da tremori grossolani. Quano compie qualche movimento per prendere un oggetto con la mano sinistra, si nota lieve incoordinazione dei movimenti delle dita e della mano stessa. Non atteggiamenti speciali degli arti inferiori. Lieve ipertonia muscolare degli arti di sinistra, ma specie dell'arto superiore. La motilità attiva dell'arto inferiore sinistro si compie bene; quella attiva dell'arto superiore sinistro si compie lentamente. Diminuita la forza muscolare della mano (sia nell'estensione, flessione, e chiusura) a sinistra. Atteggiamento e motilità attiva e passiva normale nell'arto superiore ed inferiore destro.

Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori: presenti e vivaci a sinistra; normali a destra. Riflessi patellari ed achilei vivaci bilateralmente. Non clono della rotula e dei piedi. Riflessi cutanei addominali e cremasterici presenti d'ambo i lati. Non Babinski; non Oppenheim.

L'esame della sensibilità superficiale (termica, tattile e dolorifica) è negativa in tutti i distretti degli arti superiori ed inferiori. Particolare attenzione è stata rivolta all'esame della sensibilità superficiale delle dita e della mano di sinistra, che è risultata costantemente negativa. L'esame della sensibilità profonda (senso di posizione delle membra, pallestesia, bariestesia) non presenta alterazioni a carico degli arti inferiori. Negli arti superiori non si notano alterazioni della sensibilità barica e del senso di posizione. Però

la prova del senso vibratorio è notevolmente diminuita nelle porzioni distali dell'arto superiore di sinistra (non sono assolutamente percepite le piccole vibrazioni).

L'esame della sensibilità profonda fa rilevare una netta e chiara astereognosia nella mano di sinistra; il paziente pure avendo il sensorio integro e vigile e non avendo perduto la memoria degli oggetti più comuni e pur potendo palpare questi da ogni parte con la mano sinistra, non li riconosce più (catena, orologio, cucchiaio, chiavi, anelli, bottoni, monete ecc.). La lieve paresi spastica dell'arto superiore sinistro non impediva affatto di afferrare e di palpare con la mano sinistra ogni oggetto.

Non atassia degli arti inferiori. Modicissimo grado di atassia statica e dinamica nell'arto superiore di sinistra. Non alterazioni delle facoltà prassiche. Cranio-pressione e cranio-percussione negative. La deambulazione si compie da solo, a piccoli passi, indecisa per l'ipertonia e per la cecità. Non Ronberg.

Udito; gusto; olfatto: normali.

Esame oftalmoscopico: Papilla edematosa, sporgente con congestione delle vene ed inginocchiamento O. O. Papilla pallida (in fase atrofica).

Esame psichico: completamente negativo. Soltanto il paziente durante gli interrogatori è euforico e spesse volte scherza.

Ricerche speciali: Azotemia: 0,42 ‰. Esame delle urine: negativo. Pressione arteriosa (R. R.) Mx 145, Mn 85. R. Ghedini Weinberg: negativa. R. Wassermann: negativa.

Puntura lombare: liquor limpido, incolore, senza reticolo. Nonne e Pandy: negative. Takata: flocculazione dopo circa 6 ore. Reazione del mastice e del benzoino colloidale normali. Albumina 0,45 ‰. Sostanze riducenti: 0,50 ‰. R. W. negativa; sedimento: rarissimi linfociti.

Esame radiografico diretto del cranio (eseguito nelle cinque proiezioni e nelle oblique secondo Hewers): mostra segni di ipertensione endocranica. Marcate le impressioni digitate; la sella turcica più ampia del normale, con assottigliamento della parte più alta della lamina quadrilatera. Rocche integre. Forami ottici normali.

Indagine encefalografica per via lombare (si tolgono 50 c.c. di liquor e si introducono frazionatamente 50 c.c. di aria): si rileva il seguente reperto:

1) *Encefalogramma* fatto con l'occipite sulla lastra e fronte in alto. Siccome il gas è stato iniettato in quantità media (50 c.c.) esso arriva soltanto nei due corni e corpi frontali dei ventricoli laterali. (Vedi figura n. 7). Infatti in tale proiezione si rilevano i corni e corpi frontali spostati nettamente dalla linea mediana e deviati entrambi verso sinistra (v. fig. 7). Si deve dedurne che una massa neoformata trovasi in corrispondenza dell'emisfero di destra e che respinge il corrispondente ventricolo da destra a sinistra.

2) *Encefalogramma* fatto con la fronte sulla lastra e l'occipite in alto. Il gas si raccoglie nei due corni occipitali e nei due confluenti (v. fig. 8). Dimostra che l'estremità postero-inferiore dei corni occipitali si trova quasi in sede normale rispetto alla linea mediana. Viceversa i confluenti (*carrefour ventricolari*) trovansi, quello sinistro poco spostato a sinistra, quello destro molto spostato a sinistra. Perciò il corno occipitale sinistro si presenta più raddrizzato perchè deve raggiungere un crocicchio che è meno in posizione mediana del normale. Il corno occipitale destro è molto obliquo, ricurvo, ristretto specie nel suo punto mediano, ed appare più lungo perchè dal suo punto di origine deve raggiungere il proprio crocicchio, il quale non solo è più a sinistra del normale, ma persino oltrepassa la linea mediana del cranio.

Tale immagine (fig. n. 8) depone per la presenza di una massa che deve trovarsi nell'emisfero destro e che per il fatto, come ho detto, che sposta il corno occipitale destro verso sinistra, allungando e facendo deviare sempre verso sinistra al di là della linea mediana il crocicchio ventricolare destro senza rialzarlo, significa che tale massa deve determinare uno spostamento e compressione che ha due componenti: una in senso laterale e una in senso obliquo dall'alto al basso e dall'esterno all'interno, compressione che va precisamente a ripercuotersi sul crocevia ventricolare destro.

Conclusioni: dalle proiezioni encefalografiche n. 1 e 2, risulta che è notevolmente spostato verso sinistra: *a*) il corno frontale destro e sinistro sia nella parte più anteriore che nella porzione meno anteriore; *b*) lo spostamento è anche a carico del crocicchio ventricolare in modo notevole a destra, in modo scarsissimo a sinistra; *c*) lo spostamento dei corni occipitali è notevole a destra, minimo a sinistra e degrada mano mano che si va verso le estremità postero-inferiori di tali corni, le quali sono quasi in sede normale.

Non è quindi difficile presumere che la sede del neoplasma possa trovarsi nella regione parietale destra.

Non riproduco gli encefalogrammi eseguiti nelle proiezioni latero-laterali essendo poco dimostrativi.

Accertata in base ai segni clinici ed encefalografici la diagnosi di tumore del lobo parietale destro, consiglio l'intervento chirurgico, il quale fu eseguito il 19 aprile 1932 dal prof. Guido Egidi.

Operazione. Narcosi cloro-eterica. Si pratica un'ampia breccia in corrispondenza della



Fig. 7. — Encefalogramma fatto con l'occipite sulla lastra. Si rilevano i corni ed i corpi frontali spostati nettamente dalla linea mediana e deviati entrambi verso sinistra.

regione parieto-temporale destra. Al di sotto del lembo osseo la dura appare tesa, scabra, ispessita; essa aderisce in qualche punto alla teca cranica, da cui si distacca con difficoltà e dalle soluzioni di continuo fuoriescono piccoli zaffi di tessuto giallo-rossastro, appartenenti al tumore. Tolta la dura madre si mette allo scoperto una massa che fa ernia, ben delimitata, della grandezza di una grossa noce, nella porzione più alta del lobo parietale destro, di consistenza molle elastica, di colore giallo rossastro. Il tumore, per quanto all'atto dell'operazione non possa essere bene localizzato, per la limitazione imposta dal campo operatorio, pur tuttavia con ogni presunzione si può dire che occupa la parte alta del lobo parietale destro e precisamente il lobulo parietale superiore e parte del *gyrus parietalis ascendens*.

Per le gravi condizioni del paziente il chirurgo non tenta l'asportazione del neopla-

sma; e si limita alla craniectomia decompressiva, sperando poi in secondo tempo di tentare l'enucleazione.

Decorso postoperatorio (21 aprile). Il paziente è in condizioni piuttosto gravi. È ipertermico (38,5). Polso frequente, 110. Respiro tranquillo, ritmico. Spesso è in preda a modica agitazione motoria diffusa. Il sensorio è perfettamente integro. Egli è bene orientato nel tempo, nel luogo e per tutto ciò che lo circonda. Si nota un notevole spiccato senso della affettività; ringrazia con buone parole di essere stato visitato, e subito mi rivolge delle domande per conoscere le sue condizioni attuali e per sapere ciò che avverrà della sua funzione visiva. Si nota diminuzione della forza nell'arto superiore di sinistra e netta ipertonia nell'arto superiore ed inferiore sinistro con vivacità spiccata dei riflessi

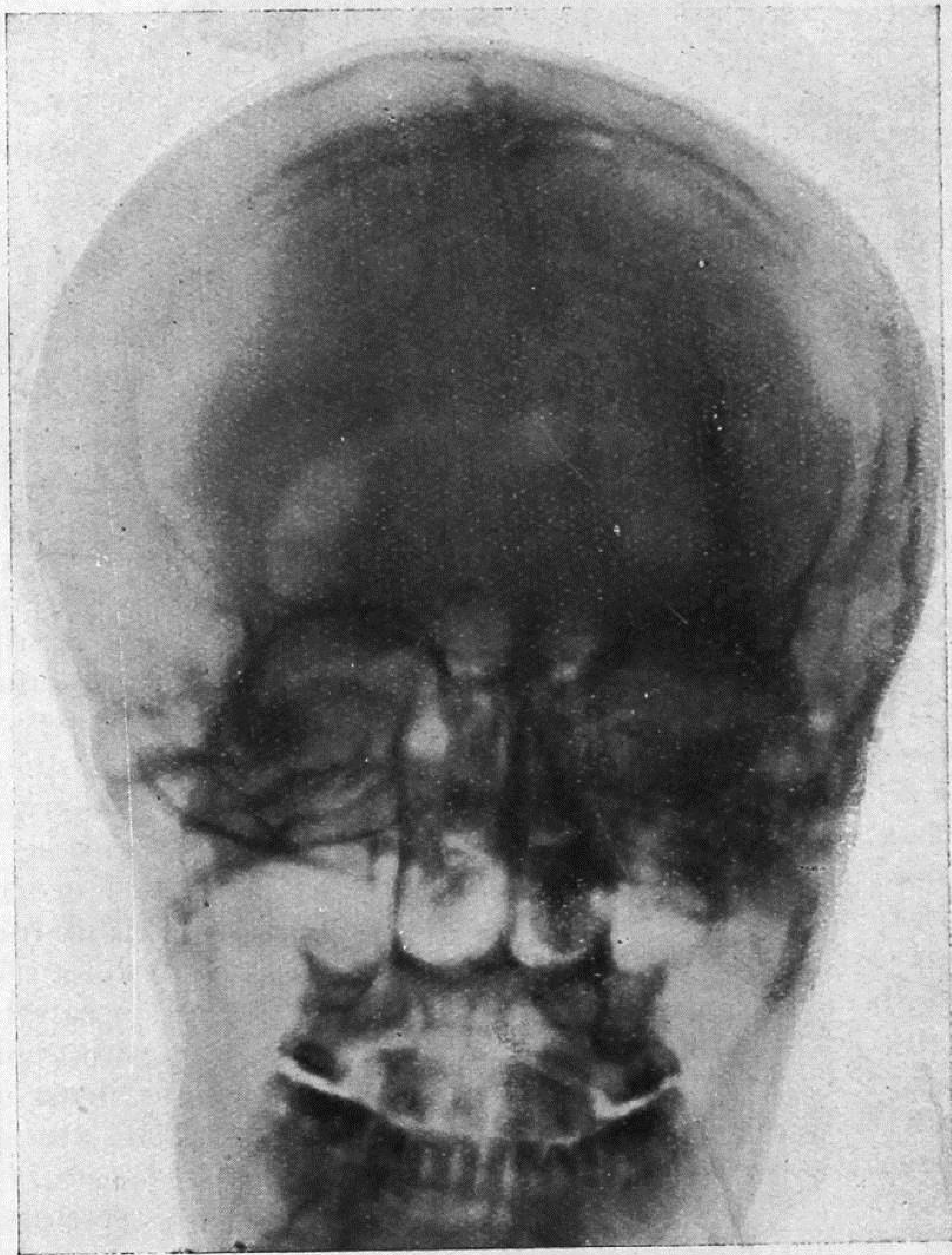


Fig. 8. — Encefalogramma fatto con la fronte sulla lastra. Si rileva il corno occipitale destro ristretto specie nel suo punto mediano, notevolmente allungato e ricurvo verso sinistra, oltrepassando persino la linea mediana del cranio. Il corno occipitale sinistro è raddrizzato ed alquanto spostato a sinistra.

tendinei e periostei. Per le sue condizioni generali non ritengo opportuno fare l'esame della sensibilità superficiale e profonda.

Esame obbiettivo eseguito il 4 maggio 1932: Psiche normale; afferma che ha maggiore luce negli occhi. Paralisi completa del facciale di sinistra. Pupille midriatiche. L'atteggiamento dell'arto superiore sinistro è il seguente: le dita sono flesse, l'avambraccio è semiflesso sul braccio e tutto l'arto superiore sinistro è addotto sul tronco. Non riesce a fare alcun movimento con l'arto superiore sinistro, che è fortemente spastico ed i cui movimenti forzati provocano dolore. Non riesce ad aprire le dita della mano sinistra. I riflessi tendinei e periostei dell'arto superiore sinistro sono presenti e vivaci. L'arto inferiore sinistro è pure assai ipertonico. Il riflesso rotuleo ed achilleo sinistro è vivacissimo; ed è presente il clono della rotula e del piede a sinistra. Assenti i riflessi addominali e il cremasterico a sinistra.

Motilità e reflessività normale a destra.

Babinski e Oppenheim presenti a sinistra. La sensibilità dolorifica e termica è normale in tutti i distretti dell'arto inferiore e superiore di sinistra. Però la sensibilità tattile è diminuita alla mano sinistra. Normale è la bariestesia nell'arto superiore ed inferiore sinistro.

Non è possibile saggiare il senso stereognostico a causa della paralisi spastica dell'arto superiore sinistro. Non presenta tremori. L'udito è normale.

Riproduco un radiogramma eseguito un mese dopo l'operazione e mostrante la larga

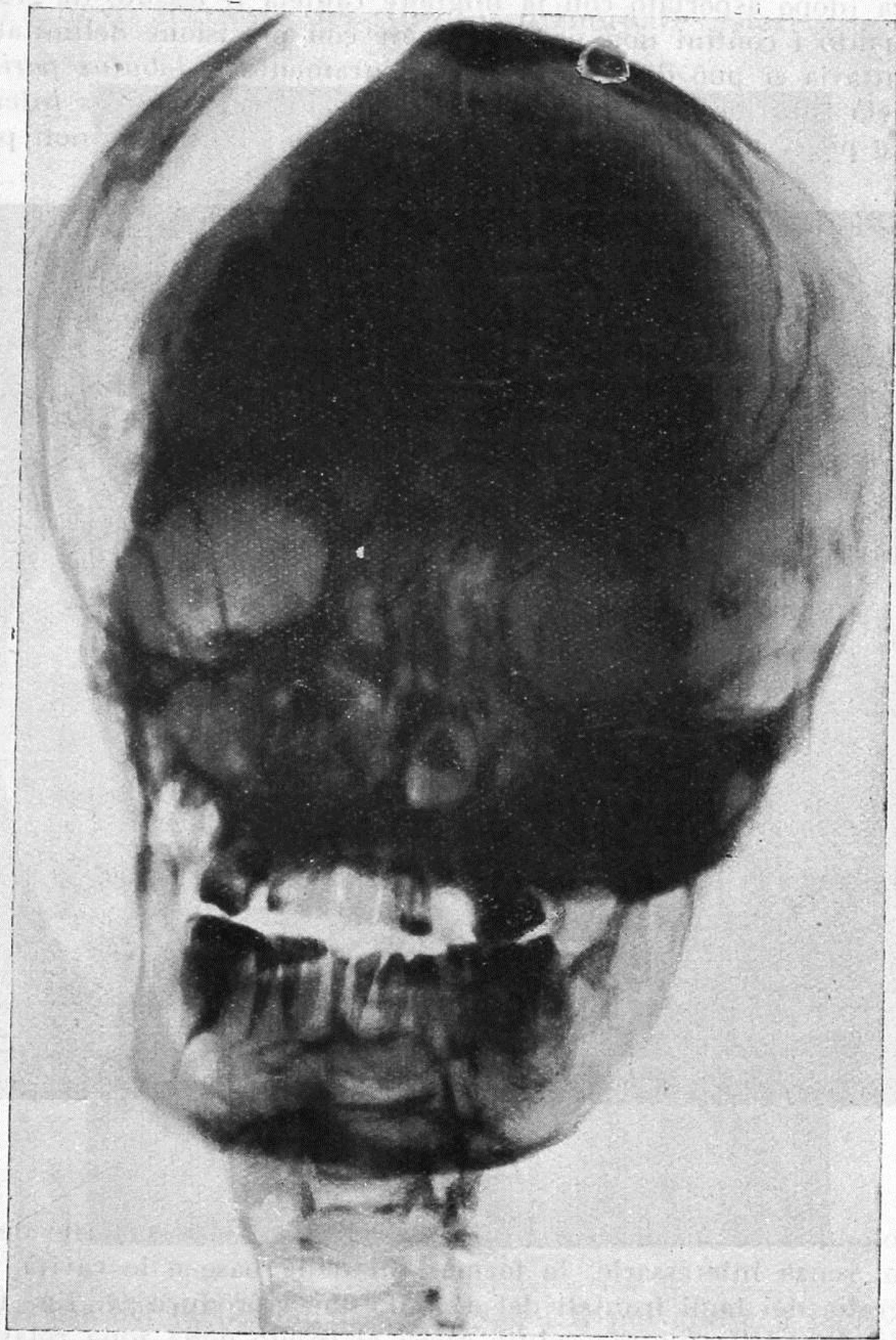


Fig. 9. — Radiogramma eseguito un mese dopo l'operazione e mostrante la larga breccia ossea fatta dal chirurgo nella regione parieto-temporale destra.

breccia ossea non aderente al cranio, fatta dal chirurgo nella regione parieto-temporale destra. (Vedi fig. 9).

Il 10 maggio viene incisa una raccolta fluida contenente pus in corrispondenza della sommità del lembo osseo temporo-parietale.

Le condizioni generali del paziente vanno progressivamente peggiorando; si formano vasti decubiti sacrali; il 24 agosto si ha l'*exitus*.

Autopsia. *Cranio*: postumi di ferita operativa in corrispondenza della regione parieto-temporale destra; isolamento dello sportello osseo rotondeggiante (diametro cm. 9). Al di sotto di tale sportello si ritrova un tessuto pallido, facilmente lacerabile, di aspetto lardaceo con granulazioni torpide, tessuto che avvolge la massa neoplastica. Estratto il

cervello si rileva che tale tessuto non soltanto occupa la zona corrispondente allo spazio del lembo osseo fatto dal chirurgo, ma si estende ed invade anche in superficie larghe zone circostanti (v. fig. 10).

Tale tessuto lardaceo che si lascia facilmente asportare avvolge una massa giallo-rossastra appartenente al neoplasma, i cui confini non sono ben delimitati e circoscritti, ed il cui spazio occupato non si può con esattezza delimitare e localizzare in conseguenza della diffusione del suddetto tessuto di granulazione, che non lascia più con precisione rilevare la normale configurazione morfologica dei singoli giri, solchi e lobuli. Però la massa neoplastica (dopo asportato con la migliore cautela il tessuto di granulazione circostante), per quanto i confini non possano essere con precisione delimitati per i relicti operativi, pur tuttavia si può dire che occupa sicuramente il *lobulus parietalis superior* di destra e la metà superiore del *Gyrus parietalis ascendens, il sulcus interparietalis e il gyrus angularis* o piega curva di destra. Nei tagli frontali il tumore non penetrava note-

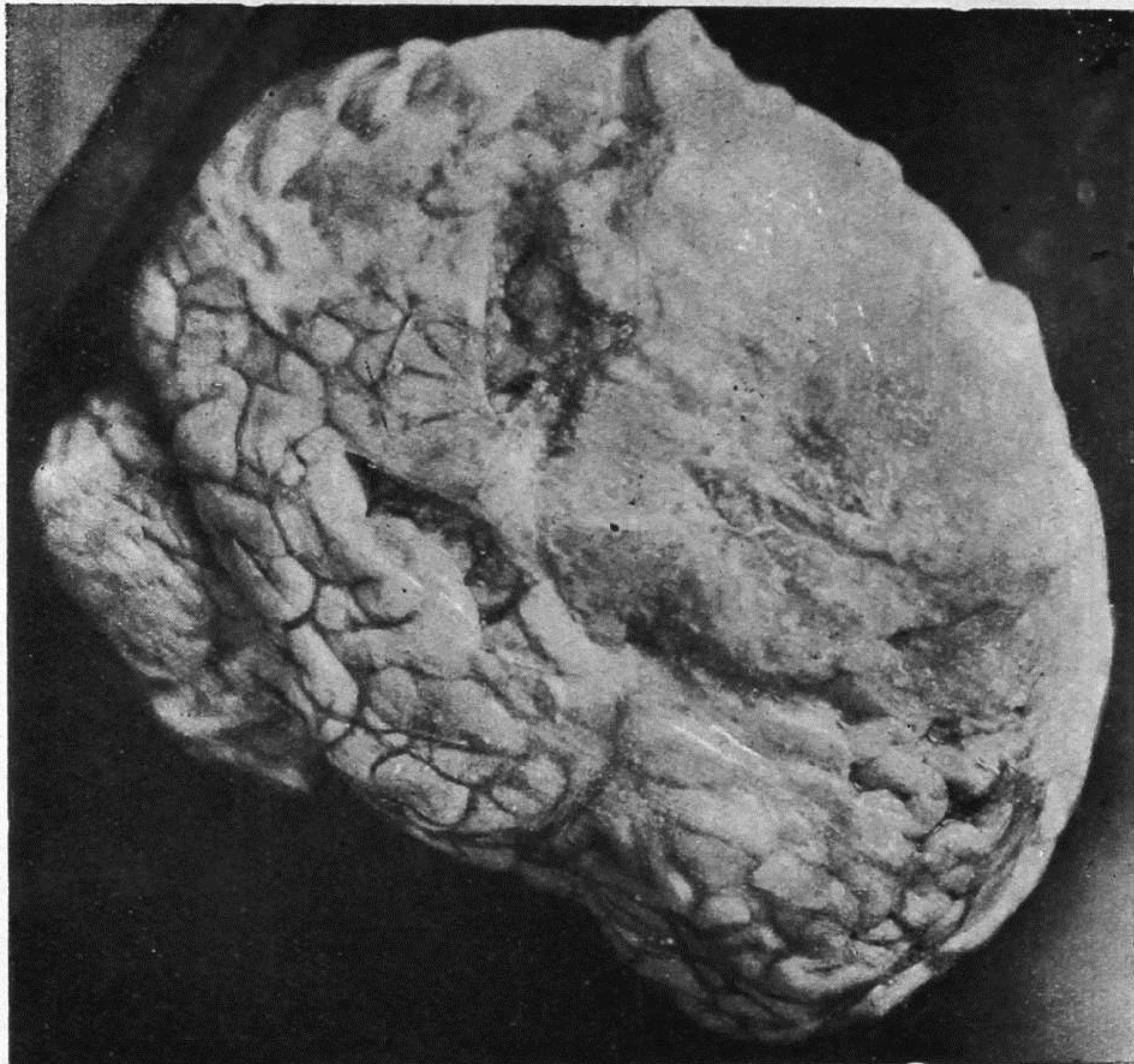


FIG. 10

volmente in profondità ed invadeva ed infiltrava la parte sottocorticale della corona raggiata, spostando, senza interessarle, le formazioni della base e le cavità ventricolari destre. Nella fotografia dei tagli frontali del cervello che riproduco (v. fig. 11), si vede che nel primo (il più alto della figura) caduto quasi al livello della zona rolandica il tumore ha il massimo della profondità, mentre poi negli altri tagli più posteriori va gradatamente esaurendosi. Nella figura 11, a sinistra dei tagli, si vede un corpo rotondeggiante costituito dal lembo osseo della teca cranica su cui aderisce la dura madre e brandelli di tessuto neoplastico.

Nulla di abnorme si è notato nell'emisfero cerebrale sinistro; nei nuclei della base e nel cervelletto.

All'autopsia dei visceri interni è stato notato un cuore flaccido; un modico tumore cronico di fegato e di milza; ed un grosso nodo di bronco-polmonite acuta nel lobo inferiore del polmone destro.

Esame istologico del tumore (metodo dell'ematossilina-eosina): ha fatto rilevare che la massa neoplastica è costituita essenzialmente da sfere o perle cellulari, le quali risultano di elementi endoteliali con la caratteristica disposizione concentricamente stratificata, perivasale. (Endotelioma). (Vedi fig. n. 12).

Considerazioni.

Non fu difficile in questo caso ammettere senz'altro la diagnosi di tumore endocranico; i dati anamnestici, la cefalea persistente, il vomito, la papilla da stasi, la sindrome umorale del liquor, e l'immagine radiologica diretta di aumentata pressione, non potevano lasciare dubbii di sorta. Riguardo però alla localizzazione del neoplasma dirò subito che l'attenta osservazione ed il rilievo accurato dei sintomi principali (astereognosia della mano

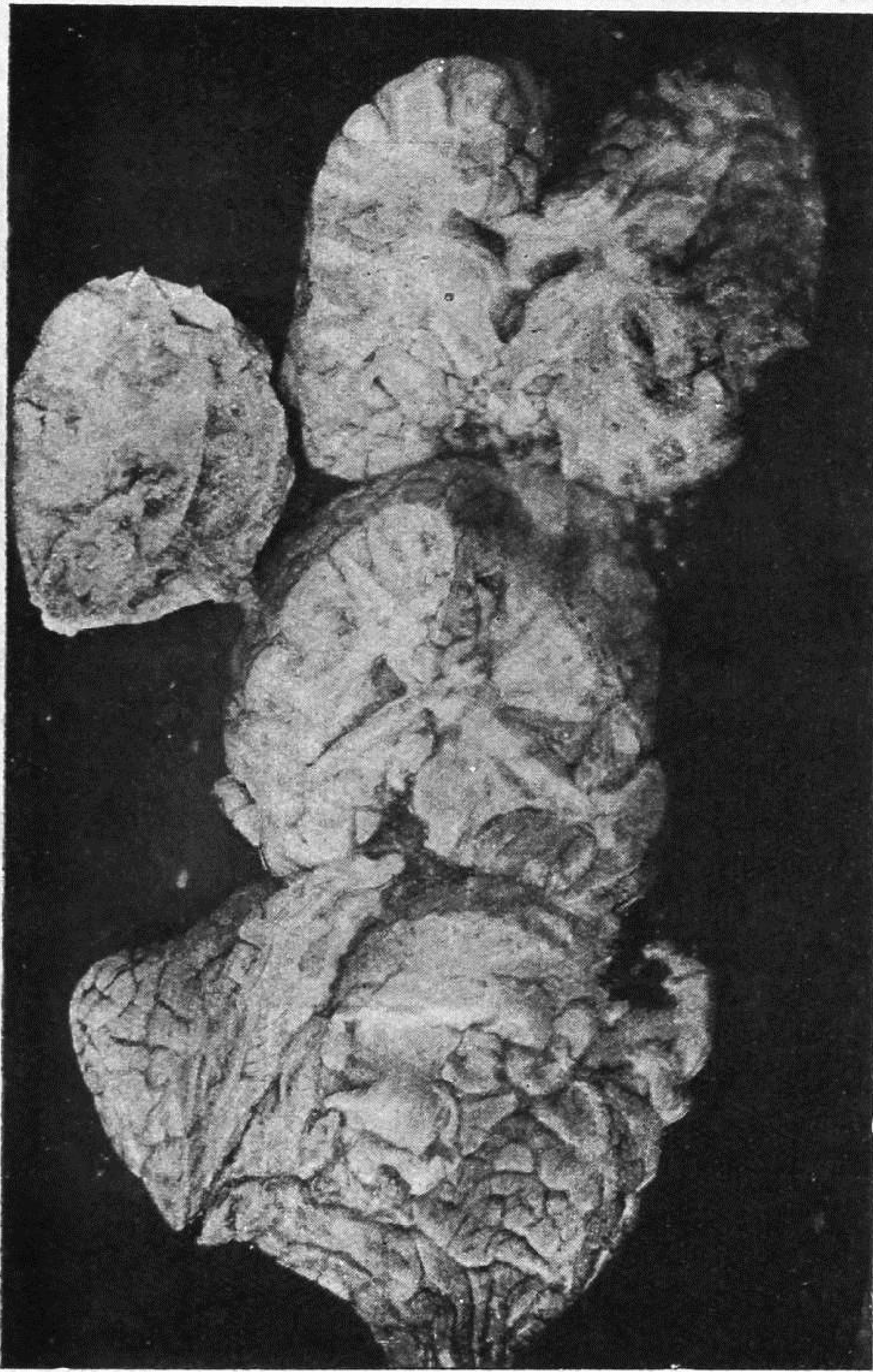


Fig. 11. — Fotografia dei tagli frontali del cervello. Il più alto è il taglio caduto quasi a livello della zona rolandica. A sinistra si vede un corpo rotondeggiante costituito dal lembo osseo operativo.

sinistra e lieve atassia dell'arto superiore di sinistra) indussero a pensare che la sede del tumore potesse trovarsi in corrispondenza del lobo parietale destro. Non costituendo però tali sintomi l'espressione sicura e patognomonica di localizzazione al lobo parietale, si rese necessario confortare e sussidiare il sospetto clinico di sede con un mezzo che chiarisse la diagnosi e garantisse l'eventualità di un intervento chirurgico. Tale mezzo fu trovato nell'encefalografia che, come ho detto sopra, ha servito a confermare che una massa ingombrava l'emisfero destro e comprimeva e spostava i ventricoli laterali. E siccome il punto di maggiore compressione veniva esercitato

(come risulta dalla lettura degli encefalogrammi) sul crocicchio ventricolare destro in senso laterale da destra a sinistra ed obliquo dall'alto al basso e dall'esterno all'interno, non era difficile dedurne che tale punto corrispondesse al lobo parietale destro. Bisogna riconoscere che in questo caso l'encefalografia è stata veramente utile ed è servita ad integrare solidamente la diagnosi clinica di sede. L'indagine radiografica diretta fatta prima dell'encefalografia non ha fatto rilevare altro che i segni di aumentata pressione endocranica. Non si è notato alcun punto di calcificazione, nè note di erosioni localizzate del tavolato interno della teca cranica, nè segni di enostosi intracraniche nel senso di Heymann. Ho già detto in principio che la dia-

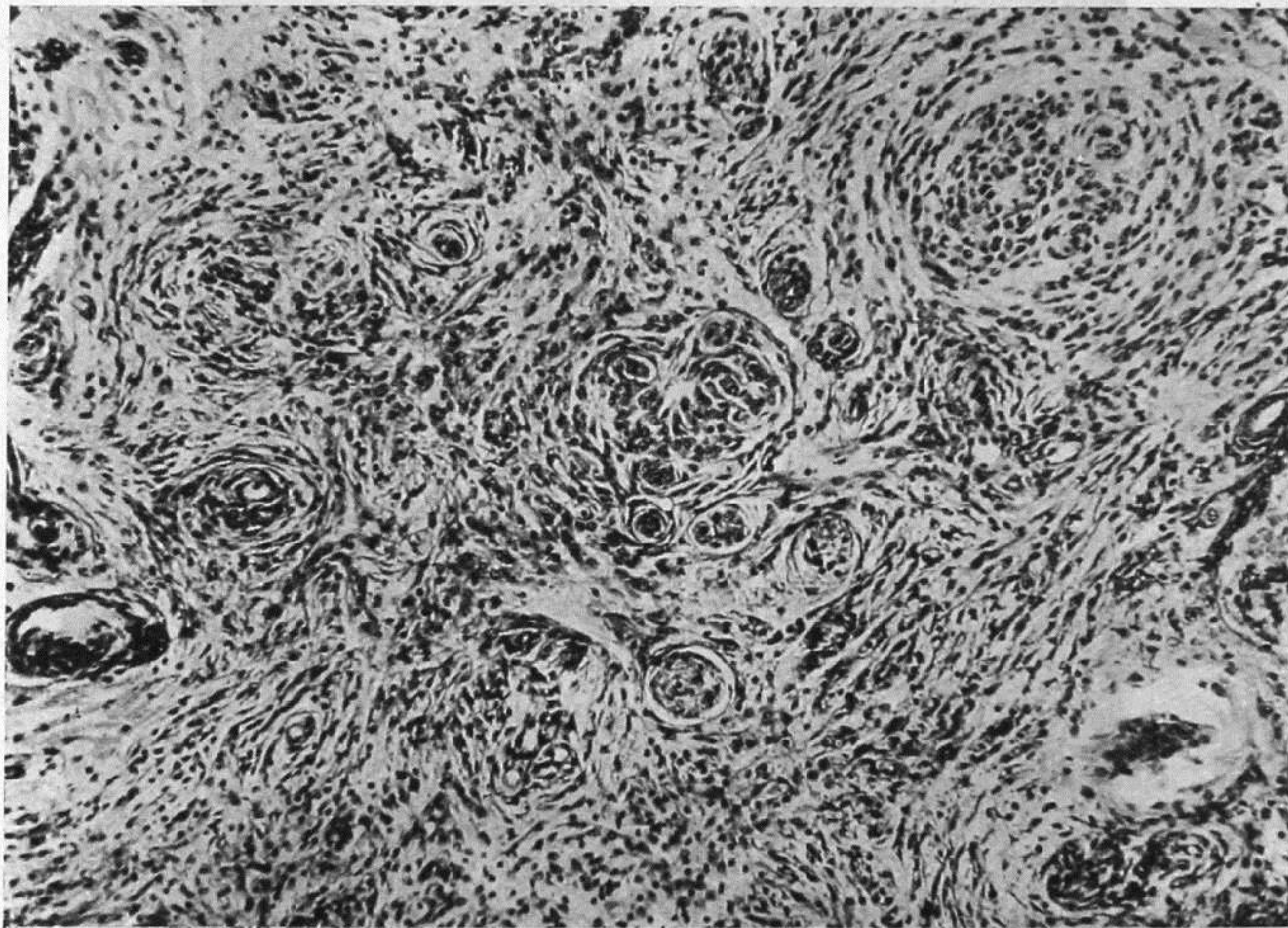


Fig. 12. — Microfotografia di una sezione del tumore. Si osservano numerose sfere cellulari che risultano costituite di elementi endoteliali, con la caratteristica disposizione concentricamente stratificata perivasale. (Koristka; Oc. 3, Ob. 5; Ematossilina-eosina).

gnosi radiologica diretta topografica di tumore cerebrale è possibile farla soltanto in una scarsa percentuale di casi (Schuller, Heuer e Dandy, Souques, Strauss, ecc.); ed infatti nel mio caso non l'indagine radiografica diretta, ma l'encefalografia ha permesso di assicurarci che la sede del tumore fosse precisamente nel lobo parietale destro. D'altronde l'autopsia ci ha dimostrato che non vi potevano essere elementi capaci di permettere all'esame radiologico diretto la possibilità di localizzare la sede del tumore. Infatti la teca cranica non è apparsa usurata in alcun punto corrispondente alla zona del neoplasma; e questo non conteneva formazioni calcaree. È vero che in generale i tumori primitivi delle meningi hanno tendenza alla calcificazione, donde l'antico nome anche di psammomi, dato da Virchow; però tali tumori spesso possono esistere anche senza processi di usura delle pareti craniche, e senza segni di calcificazione come nel mio caso. Questi neoplasmi sono chiamati meningiomi propriamente detti o meglio ancora endoteliomi,

nome dato a questi tumori da Cushing in modo più opportuno e più adatto, perchè lascia impregiudicata la loro origine che è molto incerta e discussa. Insomma nel mio caso non fu possibile dall'esame radiografico diretto trarre elementi per una diagnosi focale e soltanto l'encefalografia, come ho detto, ha consolidato la diagnosi clinica di sede, permettendo così di affidare il paziente alle mani del chirurgo con la speranza che il tumore situato in una zona facilmente aggredibile, potesse essere enucleabile. In ogni modo lo stimolo all'intervento non era determinato nel mio caso soltanto dalla sicurezza della diagnosi focale, ma anche dal fatto che, se il tumore non potesse essere eventualmente asportato, poteva in certo modo risultare sempre utile la craniectomia decompressiva, per liberare il paziente almeno in parte dalla grave sindrome presentata di ipertensione endocranica. Disgraziatamente però le condizioni del malato, andando progressivamente peggiorando, non permisero che venisse sottoposto al secondo tempo dell'operazione per l'asportazione del tumore; e l'*exitus* si ebbe dopo quattro mesi dalla operazione.

* * *

Questo caso non merita di essere segnalato soltanto a dimostrazione del valore dell'encefalografia nella diagnostica dei tumori cerebrali; ma anche e sopratutto per il contributo che offre allo studio non ancora definitivamente sistemato della fisiologia e clinica del lobo parietale del cervello umano. Ha già detto che i sintomi fondamentali (a parte i segni generali di aumentata pressione endocranica) presentati dal paziente furono: paralisi del facciale inferiore di sinistra, lieve paresi spastica dell'arto superiore di sinistra, astereognosia nella mano sinistra e lieve atassia limitata all'arto superiore di S. Di tali sintomi di focolaio i primi, ossia la paralisi del facciale e la lieve paresi spastica dell'arto superiore sinistro possono con ogni verosimiglianza essere riferibili o a fenomeni di compressione a distanza contro le pareti ossee del cranio, o a fenomeni locali e diretti di patimento e di irritazione della zona motoria determinati dalla vicinanza del tumore. D'altronde aggiungerò che tali sintomi, come risulta dall'anamnesi, non sono stati i primi ad aprire la scena; ma si sono manifestati soltanto tardivamente. Dei disturbi sopravvenuti dopo l'operazione non possiamo per ovvie ragioni tenerne conto.

I sintomi invece che hanno maggiormente colpito e che hanno contribuito a far sospettare subito la sede del tumore, sono stati la lieve atassia e la astereognosia in corrispondenza della mano sinistra. Per la presenza in ispecie di quest'ultimo sintomo, sono stato indotto a pensare che la neoplasia fosse localizzata al lobo parietale destro e la diagnosi clinica fu poi confermata dal reperto operatorio. Ora per quanto il disturbo del senso stereognostico abbia grande importanza, tra i sintomi a focolaio, per la localizzazione parietale del tumore, pur tuttavia tale segno non costituisce sempre un elemento infallibile di sicurezza diagnostica. È noto che sulla localizzazione cerebrale del senso stereognostico, il dibattito è sempre aperto; e così pure si sa che il rilievo e l'analisi di tale segno esigono moltissime precauzioni. Per quest'ultimo fatto intanto dirò subito che nel mio caso non ho rilevato a carico dell'arto superiore sinistro e della mano e delle dita di sinistra, ove era l'astereognosia, i più piccoli disturbi delle sensibilità

elementari; che non ho mai notato al momento dell'esame disattenzione da parte del malato; che il sensorio del paziente era sempre vigile ed il ricordo degli oggetti integro, come pure le immagini mnemoniche della loro forma. La lieve atassia e paresi dell'arto superiore sinistro non impedivano affatto di afferrare con la mano gli oggetti e di palparli con le dita in tutte le loro parti e in tutte le posizioni. Non si poteva dubitare quindi che l'astereognosia non fosse genuina e che non costituisse un segno di grande importanza diagnostica. Scartai senz'altro l'ipotesi che tale segno potesse essere l'espressione di una lesione del talamo (sindrome talamica); e ciò non soltanto per l'assenza dell'emianestesia superficiale, e di ogni movimento coreoatetosico, ma sopratutto per l'assenza dei dolori intensi, parossistici nell'arto superiore sinistro. Riferii l'astereognosia quindi ad una lesione del lobo parietale destro e ne ebbi conferma dall'encefalografia e dall'intervento operativo. La sintomatologia presentata dal mio paziente, in rapporto alla sede del tumore, m'induce a trattenermi alquanto sull'ardua questione riguardante la fisiologia e la clinica del lobo parietale.

Lo studio di tale questione ha attratto l'attenzione di numerosi autori e naturalmente alla clinica spetta un posto preminente per il contributo apportato alla conoscenza delle funzioni del lobo parietale. Hoffmann (1884) e Monakow (1905), in base alle osservazioni fatte in casi di lesioni cerebrali, rilevarono che disturbi dei singoli attributi di senso possono insorgere separatamente. In seguito Nothnagel e Redlich si accorsero che in casi di lesioni delle circonvoluzioni parietali insorgeva astereognosia, che consiste in un difetto di identificazione tattile secondaria degli oggetti. Quest'ultimi autori quindi ritennero che il senso stereognostico avrebbe un'autonomia funzionale e non sarebbe un'associazione di diverse forme di sensibilità elementari. Altri AA. poi in base ad osservazioni in gran parte cliniche localizzarono l'astereognosia nella seconda circonvoluzione parietale e giro parietale ascendente (Oppenheim, Henschen, Mingazzini, Bianchi, Dejerine e Long). Così pure Villaret e Maystre (1916) riportando 77 casi di ferite del cranio e del cervello, affermarono che su 26 di tali casi, nei quali si notò astereognosia, in 22 furono trovate lesioni del lobo parietale. Però dalle osservazioni di Muskens fatte in seguito ad operazioni chirurgiche sul lobo parietale sinistro risultò che la zona corticale del senso stereognostico della mano destra ha una localizzazione meno generica e che è circoscritta posteriormente nel giro sopramarginale sinistro e forse anche sui giri del *lobulus parietalis superior*. Anche tutti quegli AA. che localizzarono il senso stereognostico alla II circonvoluzione parietale, fecero noto che tale localizzazione risiedeva quasi sempre all'emisfero sinistro (Dercum e Spiller, Bruns, Bianchi, Monakow, ecc.). A tale proposito dirò che recentemente Giannuli (1926), il quale con tanta competenza ed autorità si è occupato in particolar modo della morfologia, fisiologia e sintomatologia del lobo parietale, riportò un caso di glioma del parieto-pontino dell'emisfero cerebrale destro, in cui risultarono distrutti dal tumore il terzo inferiore del G. parietalis ascendens e il g. supra-marginalis. Ebbene in tale caso si ebbe perdita del senso tattile e del senso di posizione, mentre non potette essere confermata la mancanza del senso stereognostico, che del resto non fu neppure avvertita dalla paziente durante gli otto anni in cui il tumore decorse latente. Giannuli afferma che « il senso stereognostico a differenza del

senso tattile e di quello di posizione, si riscontra offeso nelle lesioni del lobo parietale sinistro e questa localizzazione unilaterale a sinistra fa rientrare l'astereognosia, anche dal punto di vista anatomico, nell'ordine dei fenomeni fasici. Anatomia e psico-patologia adunque concordano nel definire l'astereognosia un vero disturbo di identificazione secondaria tattile e cioè una *agnosia del tatto* ».

Scorrendo la letteratura si ha certamente campo di rilevare che il disturbo del senso stereognostico si ritrova nella quasi totalità dei casi in occasione di lesioni del lobo parietale di sinistra. Rivestono quindi particolare interesse quei casi nei quali l'astereognosia è legata ad alterazioni del lobo parietale destro. Nella letteratura recente non sono riuscito a trovare, per quel che consta a me, osservazioni di tal genere, all'infuori di un caso recentemente riportato da Wendel, in cui un tumore della dura madre situato in corrispondenza del lobo parietale destro determinava disturbi del senso stereognostico.

Il mio caso quindi, specie in considerazione della localizzazione del tumore nel lobo parietale destro, è di notevole utilità per il contributo che offre allo studio dell'importante problema dei rapporti fra senso stereognostico e lobi parietali. L'astereognosia che il mio paziente, non mancino, presentava, indiscutibilmente genuina per l'integrità di ogni altro attributo sensitivo, era così spiccata che costituiva il sintomo più saliente e più tipico della malattia. Questo caso è assai dimostrativo e certamente esso per l'integrità anatomica dell'emisfero sinistro, ove è la sede delle aree fasiche, non viene ad appoggiare il concetto sopra espresso della natura fasica dell'astereognosia (Giannuli). Ed aggiungo ancora, a proposito dei rapporti dei lobi parietali con l'evoluzione psichica della mente (Bianchi, Sergi), che *nel mio paziente che non era mancino*, non può neppure essere discussa la questione della gravità e della entità dei disturbi psico-sensoriali in rapporto al suo grado di cultura (sono gravi nelle persone colte, lievi negli analfabeti), sempre per la ragione della localizzazione della lesione nell'emisfero destro ove non risiedono le aree fasiche. D'altronde nel mio malato non è mai esistito alcun disordine mentale. Come pure a proposito di quella opinione, scarsamente seguita (Kroll, Kleist), che tende a circoscrivere su aree cortico-sottocorticali parietali la sede dell'aprassia tipo Liepmann, dirò che nel mio caso non è stata mai rilevata tale sindrome clinica. Ormai è stato negato dai più un centro specifico per l'aprassia, la quale è legata ad interruzioni delle vie associative e commessurali del corpo calloso. Alcuni AA. (Landouzy, Giannelli, Mingazzini, Bruns, Grasset, Chauffard, Giannuli, ecc.) rilevarono dall'osservazione di malati, che lesioni del lobo parietale e più propriamente del giro angolare, determinavano ptosi palpebrale per alterazione dei centri corticali dell'elevatore della palpebra ivi localizzati. Nel mio paziente però io non ho rilevato in alcun periodo della sua malattia ptosi palpebrale.

Riguardo poi alla presenza nel mio caso dell'atassia localizzata alla mano e all'arto superiore di sinistra, aggiungerò che tale sintomo ha contribuito ad illuminare la diagnosi, essendo noto che spesso i tumori parietali producono atassia; tanto che Besta avendo rilevato con una certa frequenza in casi di lesioni del lobo parietale un'atassia che ricorda l'atassia frontale, ha ritenuto opportuno di elevarla a dignità di sintomo a focolaio.

Come si vede non ho creduto inutile dilungarmi alquanto intorno a questo caso, la cui illustrazione giova alla conoscenza delle funzioni del lobo parietale *destro*, specie nei suoi rapporti con l'astereognosia. Certamente la sintomatologia del lobo parietale in genere e delle sue singole zone, sia a destra che a sinistra, merita di essere ancora meglio chiarita; ed ulteriori osservazioni offerte dalla clinica serviranno sempre più ad illustrarla ed a definirla.

*
* *

Il secondo caso, in cui si tratta di un tumore dell'angolo ponto-cerebellare sinistro, è di notevole interesse per l'utilità apportata dall'indagine encefalografica alla diagnosi clinica.

Gu. Rodolfo, di anni 64, muratore. Ammogliato con donna vivente e sana; non ha avuto figli. Fumatore e fortissimo bevitore. Nega lues e mali venerei. 15 anni fa ebbe febbri malariche. L'anno scorso mentre era sul lavoro perdette la conoscenza e cadde da notevole altezza riportando trauma della colonna vertebrale; fu ricoverato in Ospedale ove rimase varie settimane. Da tre mesi il paziente ha tremori a carico degli arti inferiori, che non gli permettono la stazione eretta. 20 giorni fa al mattino perdette nuovamente la conoscenza e cadde in terra battendo la testa. Quando riprese i sensi si accorse di aver perduto completamente la motilità nell'arto inferiore e superiore di destra, e di avere difficoltà nel pronunciare le parole. Da vario tempo accusa modico grado di cefalea e lievi giramenti di testa. Non ha mai avuto vomito.

E. O. Condizioni generali discrete. Decubito supino; pannicolo adiposo discreto; masse muscolari valide; scheletro normale. Polso 72, eguale, ritmico; respiro regolare; temperatura normale.

Torace e cuore: reperto negativo.

Addome: meteorico, intrattabile. Per la tensione della parete non è possibile palpare gli organi ipocondriaci.

Sistema nervoso: non speciale atteggiamento del capo e del tronco. Oculomozione normale. La pupilla destra è più piccola della sinistra e coperta da panno corneale; la sinistra reagisce bene alla luce. Ipertonia dell'arto superiore ed inferiore destro. Il paziente alza l'arto superiore destro lentamente e con esso assume costantemete degli atteggiamenti plastici. I muscoli dell'eminenza ipotenar della mano destra sono scossi da movimenti fibrillari. Con la mano destra, per quanto lentamente, compie però degli atti corrispondenti ad uno scopo, quale quello, ad esempio, di asciugarsi il sudore della fronte, ecc. Compie anche sufficientemente bene i movimenti delle dita della mano destra.

I riflessi tendinei e periostei degli arti superiori sono assai più vivaci a destra; e negli arti inferiori sono presenti bilateralmente, ma più vivaci a destra. Addominali e cremasterici presenti. Non Babinski, nè Oppenheim. Dinamometria a D. 70, a S. 85.

La sensibilità superficiale e profonda, pur tenendo presenti le condizioni mentali non troppo vigili del paziente, risultano apparentemente e grossolanamente normali. Non si nota atassia, nè disturbi delle facoltà prassiche. La percussione e la pressione cranica, specie nelle regioni temporali bilateralmente, provoca dolore. Dermografismo pronto e marcato. La deambulazione è resa impossibile dalla paresi spastica dell'arto inferiore destro.

Esame dei sensi specifici. L'esame dell'acutezza olfattiva e gustativa risultò negativo. L'esame dell'udito non fu potuto fare.

Esame oftalmoscopico: O. S.: negativo. O. D.: inesplorabile per opacità corneale e del cristallino.

Esame psichico: umore indifferente; torpore delle sue facoltà mentali; indebolimento dei sentimenti di affettività; indifferenza alla comprensione della sua malattia. Il paziente continuamente scherza e motteggia. Egli non appare del tutto orientato nel tempo e nel luogo. L'esame del malato provoca facilmente accessi di riso.

Non è presente il segno di Mayer; nè il riflesso di prensione di Ianischewski.

Decorso: durante la degenza in Ospedale si rileva aumento della ipertonia dei muscoli degli arti e segni di accentuazione progressiva della paresi spastica a destra. Inoltre l'euforia è aumentata e nello stesso tempo si rende più marcata la tendenza ad assumere atteggiamenti plastici degli arti superiori specie a destra. Intanto si nota una protrusione esagerata del bulbo oculare destro, la quale durante la degenza va sempre più aumentando. (Vedi fig. 13). L'esoftalmo destro negli ultimi tempi era divenuto assai marcato. In pari tempo si è andata stabilendo una insufficienza del muscolo retto esterno O. D. Il paziente è sonnolento e presenta netta amimia facciale.

Ricerche speciali: pressione arteriosa (R. R.): Mx 175; Mn 80.

Reazione W. nel siero di sangue negativa. Azotemia: 0,44 ‰.

Puntura lombare: fuoriesce liquor limpido, con lievissima tinta xantocromica, senza reticolo; pressione al Claude: 50, seduto. Nonne e Pandy: intensamente positive. Takata: reazione meningea con flocculazione tardiva. R. benzoino colloidale: inversione della curva normale. R. W.: negativa. Albumina: 1,10 ‰. Sostanze riducenti: presenti.

Sedimento: rarissimi linfociti.

Radiografia diretta del cranio (nelle 5 proiezioni): segni scarsi di aumento della pressione endocranica (presenza di qualche impressione digitata nella fossa cranica anteriore).

*
* *

Lo studio e l'osservazione del malato fecero in primo tempo pensare ad un tumore localizzato nel lobo frontale. Infatti i sintomi generali, che non erano di notevole entità (mai vomito, non bradicardia, modica cefalea); i reperti radiografici diretti con scarsi



FIG. 13. — Esoftalmo unilaterale destro.

segni di ipertensione endocranica; la presenza dei disturbi psichici (sonnolenza, amimia, tendenza alla moria di Jastrowitz, indifferenza alla comprensione del suo stato, torpore, facilità al motteggio); la presenza dell'esoftalmo unilaterale destro; dei fenomeni di alterazione delle vie piramidali (ipertonia, emiparesi destra, reflessività spiccata e più vivace a destra), attribuibili questi ultimi ad eventuale compressione esercitata dal tumore sulle vie motrici, rendevano giustificabile la possibilità di localizzare il neoplasma nel lobo frontale. L'incertezza diagnosticata m'indusse a praticare l'encefalografia, i cui risultati allontanarono l'ipotesi della sede frontale del tumore, facendo fissare, come vedremo, l'attenzione alla fossa cranica posteriore.

ENCEFALOGRAFIA (sono estratti cc. 60 di liquor e vengono introdotti 65 cc. di aria nel rachide). Subito dopo l'immissione dell'aria il paziente presenta pallore, sudorazione diffusa, sbadiglio, polso raro, ed ha tremori grossolani diffusi specie negli arti superiori.

L'encefalogramma fatto nella proiezione sagittale, con l'occipite sulla lastra, mette in evidenza i corni e i corpi frontali simmetrici, senza deviazioni e compressioni, ma notevolmente ingranditi ed ectasici (vedi fig. n. 14).

Nella proiezione fatta con la fronte sulla lastra, che come sappiamo, serve a rendere evidenti (andando il gas in alto) la punta dei corni occipitali ed il carrefour, l'encefalogramma mette in evidenza il ventricolo laterale destro, che appare enormemente rigonfio ed alquanto raddrizzato e spostato lateralmente verso la teca cranica destra.

È l'immagine di un grosso aereocele situato nell'emisfero destro e che costituisce l'espressione tipica dell'idrocefalo unilaterale. A sinistra si rileva soltanto scarsa quantità di aria nella posizione postero-inferiore del corno occipitale sinistro. (Vedi fig. 15).

Nella proiezione latero-laterale sinistra (è visibile quindi il ventricolo laterale destro, andando il gas in alto) l'encefalogramma rileva tale ventricolo destro assai deformato, perchè privo del corno frontale e della punta del corno occipitale, mentre il corno sfenoidale è dilatato, ma sopratutto la regione del carrefour ventricolare destro appare fortemente ingrandita, a forma quasi di una grossa palla, per la presenza di un idrocefalo interno. (Vedi fig. 16).

Nella proiezione latero-laterale destra (è visibile il ventricolo laterale sinistro) si mette in evidenza quest'ultimo modicamente dilatato specialmente in corrispondenza del corno

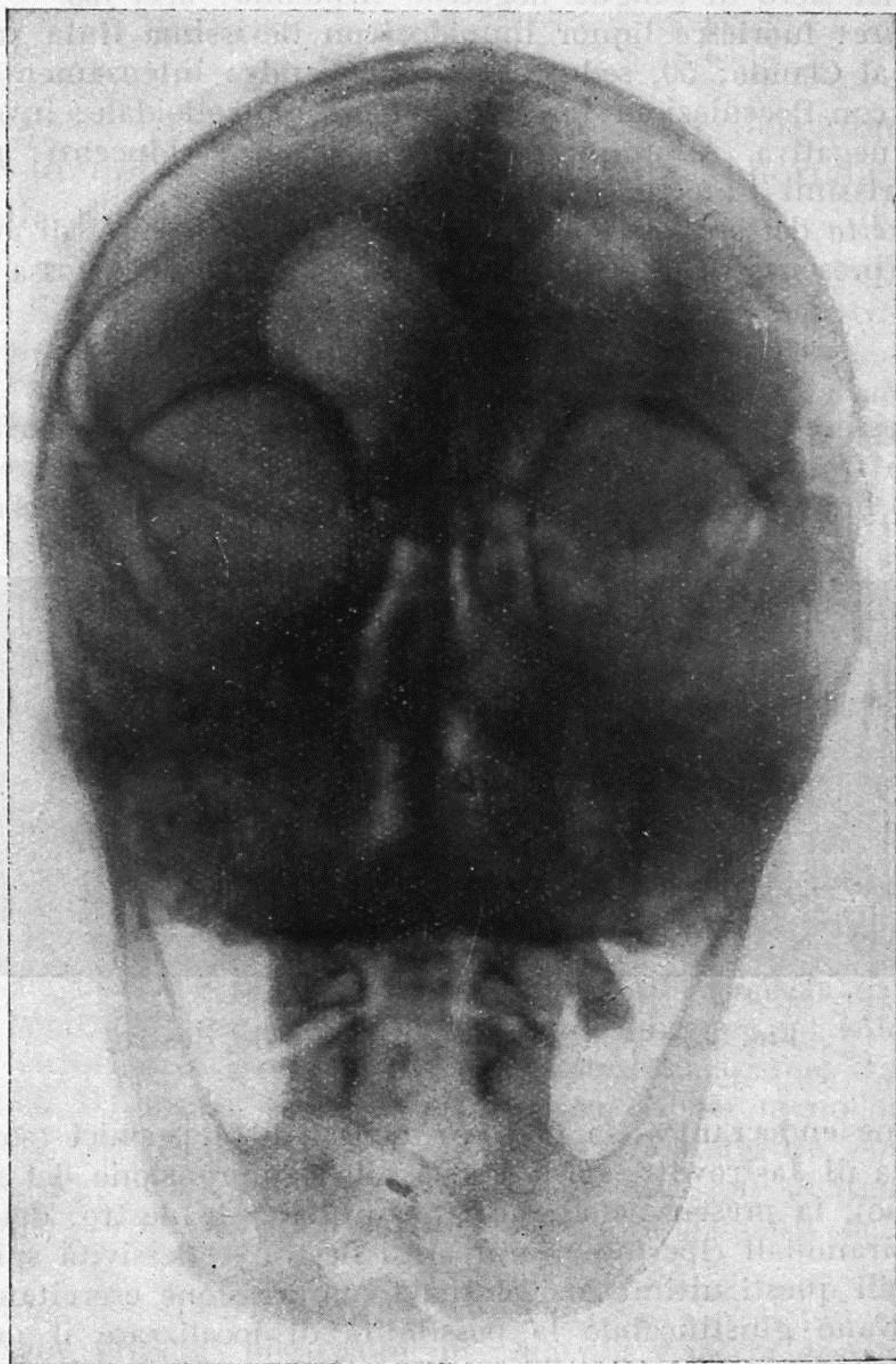


Fig. 14. — Encefalogramma fatto con l'occipite sulla lastra. Si rilevano i corni frontali simmetrici, senza deviazioni e compressioni, ma notevolmente ectasici.

sfenoidale, mentre la punta del corno occipitale non è visibile. La forma è anche modificata non solo per l'ectasia, ma anche per uno spostamento in senso verticale, che annulla la falcatura interna del ventricolo laterale, abbracciante i nuclei della base, e che fa congiungere quasi il margine del corno sfenoidale con il margine inferiore del corno frontale. (Vedi fig. 17).

Naturalmente lo spostamento devesi verificare dal basso verso l'alto e quindi dalla fossa cranica posteriore, per la ragione che è proprio il corno sfenoidale quello che più risente tale pressione e spostamento. Infatti esso risulta spostato dalla sede normale, rendendosi più alto e perdendo la sua disposizione obliqua dall'alto al basso e dall'indietro in avanti, per trovarsi quasi orizzontale e parallelo al corno frontale soprastante, mentre nella sua porzione più posteriore va affinandosi terminando quasi a punta. (V. fig. 17).

Tale immagine ventricolare sinistra (ectasia e spostamento in alto del corno sfenoidale sinistro, la forma di questo a cono, la cui punta è situata all'indietro, la scomparsa del corno occipitale), dimostra con ogni probabilità che la massa tumorale è situata in basso e a sinistra e precisamente nella fossa cranica posteriore. D'altronde a convalidare tale sede concorre anche l'encefalogramma fatto in proiezione fronto-occipitale (fig. 15), in cui si rileva come ho detto, il ventricolo destro enormemente ingrandito per l'idrocefalia unilaterale. Ora è noto che l'ectasia dei ventricoli laterali rende giustificata l'ipotesi di una ostruzione delle normali vie di drenaggio del liquor, esistente nella zona che va fra l'acquedotto di Silvio e il IV ventricolo, e quindi in un punto o in un organo



FIG. 15. — Encefalogramma fatto con la fronte sulla lastra. Appare il ventricolo laterale destro enormemente rigonfio ed alquanto spostato lateralmente. È un grosso aereocele situato nell'emisfero destro, indicante la presenza di un idrocefalo unilaterale. A sinistra si rileva soltanto scarsa quantità di aria nella porzione postero-inferiore del corno occipitale.

della fossa cranica posteriore. Inoltre si sa ancora che tumori della fossa cranica posteriore anche piccoli, sono già in grado di determinare il più delle volte asimmetria dell'immagine ventricolare per mancato o scarso riempimento gassoso del ventricolo corrispondente al lato del tumore, e ciò per cause il più delle volte non identificabili. Tale fatto ha servito in questo mio caso, in cui precisamente il ventricolo laterale sinistro appariva scarsissimamente riempito per compressione in un punto della via di afflusso del liquor (vedi fig. 15), ha servito, dico, a convalidare l'ipotesi della sede del tumore nella fossa cranica posteriore di sinistra.

***

Allo scopo di arrivare con sicurezza alla diagnosi di sede, approfittando di ogni mezzo di indagine volli sottoporre il paziente alla « ARTERIOGRAFIA CEREBRALE ». È noto che Egas Moniz nel 1928 iniettando 5-7 cc. della soluzione di ioduro di sodio al 25 % nella carotide interna, a cielo scoperto, riuscì a dare l'immagine radiografica di determinati gruppi di arterie cerebrali Applicando tale metodo in casi di tumori cerebrali, egli afferma che è possibile non solo di localizzare la sede di essi, ma in certo qual modo di avere anche delle indicazioni sulla natura stessa dei tumori e specialmente, basandosi sulla visualizzazione arteriografica, in quelli assai vascolarizzati (angiomi) ed in quelli viceversa privi di vasi (ad es. granulomi tubercolari, cisti, colesteatomi, ecc.). Tale metodo diagnostico certamente ardito e per quanto non privo di pericoli, è stato seguito da

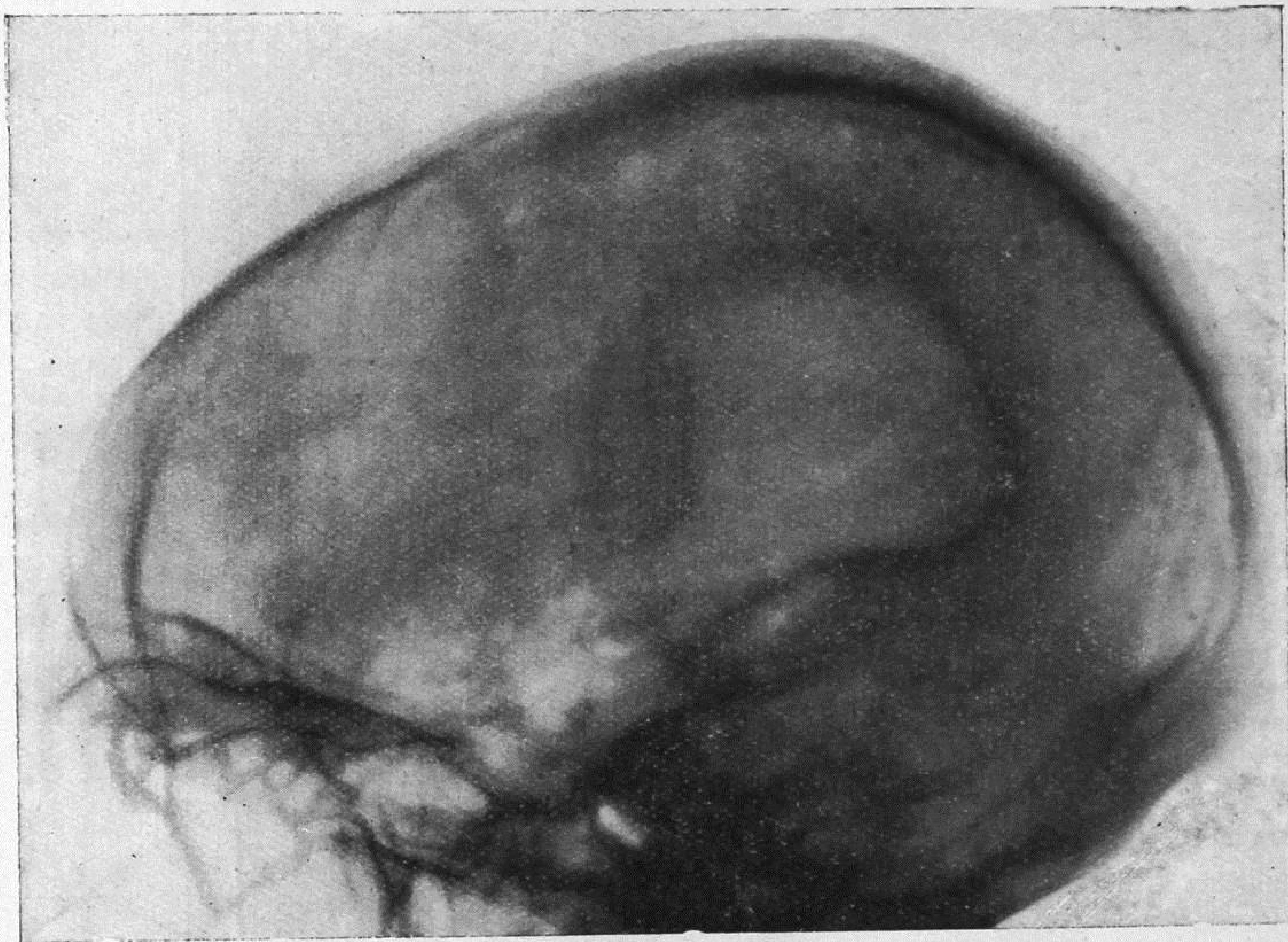


FIG. 16. — Encefalogramma in proiezione latero-laterale sinistra. Si rileva il ventricolo laterale destro, privo del corno frontale e della punta del corno occipitale, mentre il carrefour ventricolare appare ingrandito, a forma quasi di una grossa palla (idrocefalo interno).

molti altri autori (Pinto, Lima, R. Dos Santos, ecc.) allo scopo di precisare la localizzazione topografica dei tumori cerebrali.

ARTERIOGRAFIA CEREBRALE. — Anch'io volli applicare in questo caso « L'ARTERIOGRAFIA CEREBRALE » usando la seguente tecnica: fatta isolare in anestesia locale dal chirurgo la carotide interna di sinistra e posto il paziente sul tavolo radiologico con la parte opposta destra della faccia e del cranio sulla lastra, ho iniettato nel lume arteriale, mediante puntura fatta con un fine ago di platino, 8 cc. di abrodil (preferibile alla soluzione di ioduro di sodio) con estrema rapidità. Appena iniettati 6 cc. di abrodil e quando appunto nella siringa permanevano 1 o 2 cc. di liquido ho fatto praticare la radiografia latero-laterale con tempo di posa di 6/10 di secondo. La prova, perfettamente tollerata dal paziente ha dato la seguente immagine arteriografica (vedi fig. 18): il sifone carotideo sinistro è normale di sede e la sua caratteristica forma a S. è regolare. Da questo si dipartono e si suddividono, bene iniettate. le principali branche arteriose corticali del gruppo silviano di sinistra, che appaiono leggermente spostate in alto ed in avanti verso la regione frontale, mentre normalmente il loro decorso è più orizzontale ed alquanto più posteriore.

Tale immagine arteriografica può con ogni verosimiglianza essere dovuta, più che al tumore situato nella fossa cranica posteriore di sinistra, alla presenza piuttosto dell'idrocefalo, che determinando dall'interno una compressione del mantello cerebrale sulla teca cranica, viene a modificare i normali rapporti topografici delle arterie del gruppo silviano di sinistra, spostandole alquanto in avanti. Nell'arteriogramma non è visibile alcuna abnorme irrigazione arteriosa di masse neoplastiche. Come si vede, tale indagine encefalo-angiografica non ha gettato alcuna luce a complemento dell'esame encefalografico, il quale si è invece dimostrato veramente utile ed assai più aderente a criterii di praticità e di sicurezza.

Il paziente dopo 7 giorni dall'esame arteriografico fu colpito da un processo di broncopolmonite acuta bilaterale, per cui avvenne l'*exitus*.

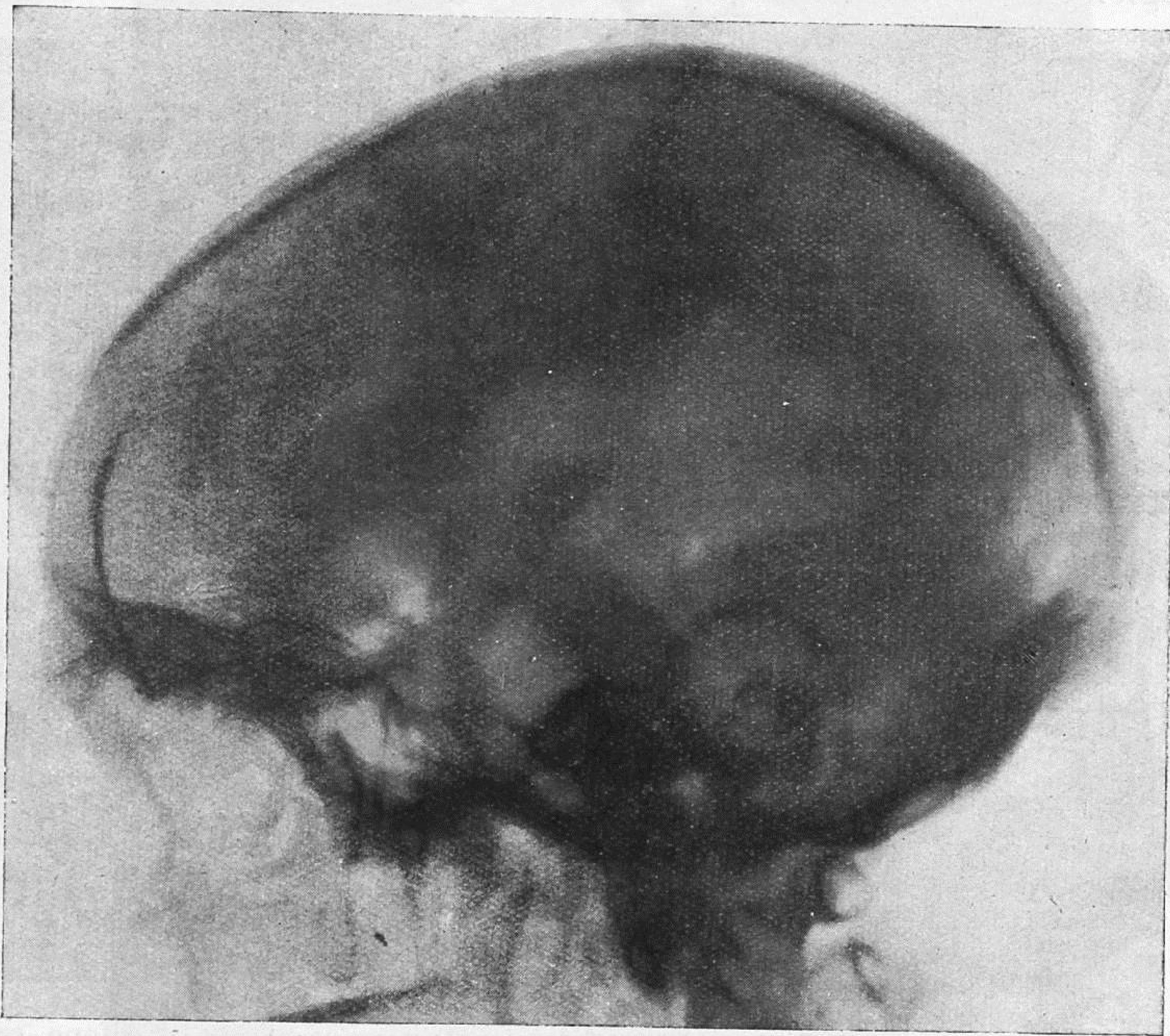


Fig. 17. — Encefalogramma latero-laterale destro. Si vede il ventricolo laterale sinistro modificato di forma non solo per l'ectasia, ma anche per uno spostamento in senso verticale, che annulla la falcatura interna del ventricolo.

Autopsia (3 ottobre 1932). — Estratto il cervello si rileva un tumore della grandezza di una nocciola (peso gr. 4), di consistenza duro-elastica, in corrispondenza dell'angolo ponto-cerebellare sinistro. Il tumore proveniva dal forame acustico interno sinistro, entro cui si approfondiva per circa 1 cm. Non si notano erosioni ossee della rocca petrosa e della sella turcica, che appaiono normali. Il neoplasma era appeso al forame acustico e la sua faccia libera era liscia, non aderente in alcun punto e ricca di piccoli vasi. (Vedi fig. 19).

Il cervello nei tagli frontali mostrava ectasia notevole dei ventricoli laterali con emorragie puntiformi sottoependimali.

A carico degli organi interni si è notato lieve arteriosclerosi degenerativa aortica; e focolai di broncopolmonite confluente bilaterale dei lobi inferiori.

L'esame istologico del tumore ha dimostrato trattarsi di un neurofibroma dell'acustico.

Considerazioni.

I neoplasmi dell'angolo ponto-cerebellare costituiscono secondo Cushing circa l'8-9 % di tutti i neoplasmi del cervello. Tra i tumori poi di tale sede i più frequenti sono quelli del nervo acustico, tanto che Schüller ritiene che quest'ultimi rappresentino il 50 % di tutti gli altri neoplasmi della fossa cranica posteriore. Ora in considerazione che i tumori di tale sede possono con speranza di successo essere affidati al neuro-chirurgo, è necessario formulare al più presto possibile la precisa diagnosi di localizzazione. Ed a questa, si capisce, ci si deve arrivare con tutti i mezzi clinici e radiologici che abbiamo a disposizione. Tra questi ultimi l'encefalografia è



Fig. 18. — Encefalo-arteriogramma latero-laterale sinistro. Si vede il sifone carotideo sinistro in sede normale, mentre le branche arteriose corticali del gruppo silviano di sinistra sono alquanto spostate in alto ed in avanti verso la regione frontale.

di valido aiuto per raggiungere o confermare la diagnosi clinica di sede. Si è detto che il metodo encefalografico in casi di tumori della fossa cranica posteriore è pericolosissimo (possono aversi casi di morte improvvisa), per gli squilibri di pressione che vengono a crearsi in conseguenza delle forti quantità di liquor fuoriuscito. Ciò è indiscutibilmente vero; però se la tecnica usata è prudente e se la estrazione del liquor viene fatta lentamente, e se frazionatamente viene introdotta, ogni 5 cc. di liquor aspirato, la stessa quantità di aria, in maniera da mantenere la pressione endocranica nei limiti primitivi, io ritengo che tali pericoli possono essere allontanati. Nel mio caso, come abbiamo visto, pur trattandosi di un tumore della fossa cranica posteriore, ho estratto prudentemente e con la manovra frazionata 60 cc. di liquor attraverso la via rachidiana secondo il metodo di Bingel, e non ho

avuto a lagnarmi di gravi inconvenienti immediati o tardivi, ad eccezione dei soliti disturbi, quali la sudorazione, il pallore, tremori, ecc. In ogni modo non nego che in tali limitati casi, riconosciuta la precisa diagnosi clinica di sede, non si possa eventualmente per misura di sicurezza preferire la ventricolografia alla encefalografia. Quest'ultimo metodo di indagine è stato in verità in questo mio caso di grande aiuto all'accertamento topografico del tumore. Invece l'arteriografia cerebrale non ha portato alcun contributo alla risoluzione del problema diagnostico. Quest'ultimo metodo, a

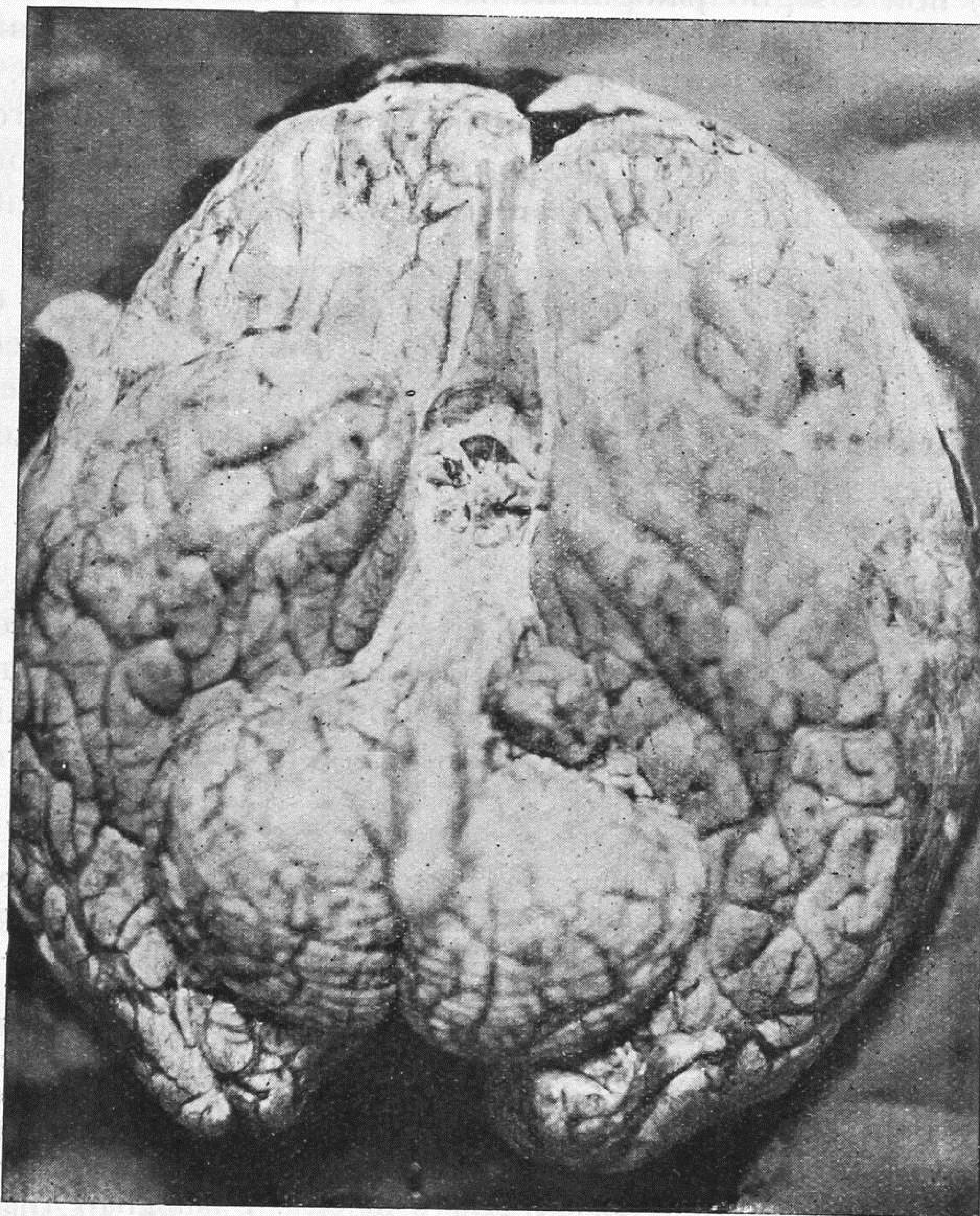


FIG. 19. — Tumore dell'angolo ponto-cerebellare sinistro.

parte i giudizi riservati di molti AA. sulla sua innocuità, è non solo di difficile e delicata applicazione, ma i reperti che offre non sono certo di facile e sicura interpretazione. L'impiego dell'arteriografia, riconosciuto utile in casi di alterazione dei vasi periferici, non credo che possa essere preferito nella diagnostica dei tumori cerebrali alla encefalografia. Non è infatti cosa semplice giudicare della esistenza di un tumore endocranico, in base alle sole variazioni di sede e di decorso di una rete vascolare visualizzata, che non è poi costituita altro che dalle branche arteriose « corticali » di « *un solo* » emisfero.

Per tornare nell'argomento ho già detto che la prima ipotesi clinica fatta nel caso suddescritto fu quella di un tumore situato nel lobo frontale. Infatti gli scarsi sintomi generali di aumentata pressione endocranica; i reperti radiografici diretti del cranio negativi, la presenza dei disturbi psichici (amimia, sonnolenza, torpore, indifferenza alla comprensione del suo male), la facilità al motteggio e sopratutto la presenza dell'esoftalmo unilaterale destro rendevano giustificabile la possibilità diagnostica di un tumore nella regione frontale. È vero che la protrusione dei bulbi oculari (esoftalmo uni o bilaterale) non è segno patognomonico di neoplasma del lobo frontale, e può riscontrarsi in molteplici processi morbosi intra o extracranici (tumore retrobulbare, mucocele fronto-etmoidale, tumori del cervelletto, acromegalia, morbo di Basedow, ecc.); però nel mio caso l'esoftalmo destro si accompagnava a quei sintomi clinici suesposti, che per quanto non completi, tuttavia contribuivano a fare polarizzare l'attenzione alla sede frontale del tumore.

Ma i risultati sopra descritti dell'encefalografia furono in questo caso assai preziosi, perchè servirono a chiarire i dubbi diagnostici ed a localizzare la vera sede del tumore nella fossa cranica posteriore. È questo un caso veramente istruttivo, in cui il metodo encefalografico ha veramente giovato all'indagine neurologica.

*
* *

Il caso seguente, per quanto sia privo della ricerca encefalografica che purtroppo non ho avuto campo ed opportunità di eseguire, pur tuttavia lo ritengo meritevole di illustrazione dal solo punto di vista clinico, trattandosi di un tumore situato in una sede non comune, ossia nel ventricolo laterale sinistro.

Por. Fulvio, di anni 48, muratore. Non essendo il sensorio del paziente completamente integro, si interrogano i componenti la famiglia. Da questi si viene a sapere che egli è coniugato con donna sana, da cui ha avuto due figli viventi e sani. È forte bevitore e fumatore. Nel 1915 sul lavoro gli cadde un pezzo di ferro sulla testa, per cui ebbe ferita delle parti molli e rimase varii giorni in Ospedale. I famigliari riferiscono che da 5-6 mesi il malato si lagna di cefalea a tipo frontale, accompagnata qualche volta da lievi capogiri e da sensazione di sangue che affluisce alla testa. Da due o tre mesi ha qualche tremore negli arti inferiori, per cui la deambulazione si compie lentamente. Un mese e mezzo prima dell'ingresso all'Ospedale si sentì talmente migliorato che tornò a lavorare, ma dopo cinque giorni fu costretto a ritornare in casa. I famigliari riferiscono ancora che da due mesi il paziente aveva dei periodi di completo disorientamento e di apatia; spesse volte al mattino si lasciava cadere dalle mani la tazza del latte e poi domandava che cosa gli era successo. È stata notata anche forte diminuzione della memoria dei fatti antichi e recenti; qualche volta non riconosceva le cose e le persone. Negli ultimi tempi prima dell'ingresso all'ospedale accudiva da sè alla sua persona, e si vestiva completamente da solo. Presentava anche molta sonnolenza.

Esame obbiettivo: costituzione robusta; condizioni generali discrete; pannicolo adiposo abbondante; cute e mucose rosee; masse muscolari valide, scheletro normale. Temperatura e respiro normale; polso 80, uguale, ritmico.

Torace e cuore: esame negativo, *Addome*: ben trattabile; visceri ipocondriaci nei limiti.

Sistema nervoso: pupille con reazione pigra alla luce; ma eguali e non deformate. Oculomozione normale. Nessun deficit motorio a carico del facciale e degli arti. Non ipertonia. Riflessi tendinei e rotulei ovunque presenti, eguali, ma vivacissimi. Addominali e cremasterici presenti. Tremori accessionali alle mani protese. Non Babinski,

nè Oppenheim. Non clono della rotula e dei piedi. Non è possibile saggiare la sensibilità superficiale e profonda dato le sue condizioni mentali. Però le punture di spillo sulla cute degli arti provocano le sue proteste. Non Romberg. Deambulazione normale, soltanto un po' indecisa. Non atassia statica e dinamica. Non si rileva (è stata saggiata nei momenti di lucidità) aprassia motoria; nei periodi nei quali il sensorio non è obnubilato obbedisce a qualsiasi comando con movimenti lenti ma precisi. Però il più delle volte, specie negli ultimi tempi, è in uno stato di assopimento, di depressione, di torpore psichico; sollevato ricade facilmente nel letto. La craniopercussione e craniopressione provoca dolore specie nelle regioni frontali. In seguito entra in uno stato di agitazione; e compie spessissimo atti inconsulti ed osceni in mezzo alla corsia (si alzava da solo ed urinava in mezzo alla sala). Le condizioni generali e mentali precipitano rapidamente; presenta gravi alterazioni demenziali da simulare quasi la demenza paralitica. Dopo varii giorni di tale stato di completo scadimento psichico si ha il decesso (30 giugno 1932).

Indagini eseguite: pressione arteriosa: Mx. 160, Mn. 85. R. Wassermann siero sangue: negativa. Azotemia: 0,48 ‰. Esame completo delle urine negativo.

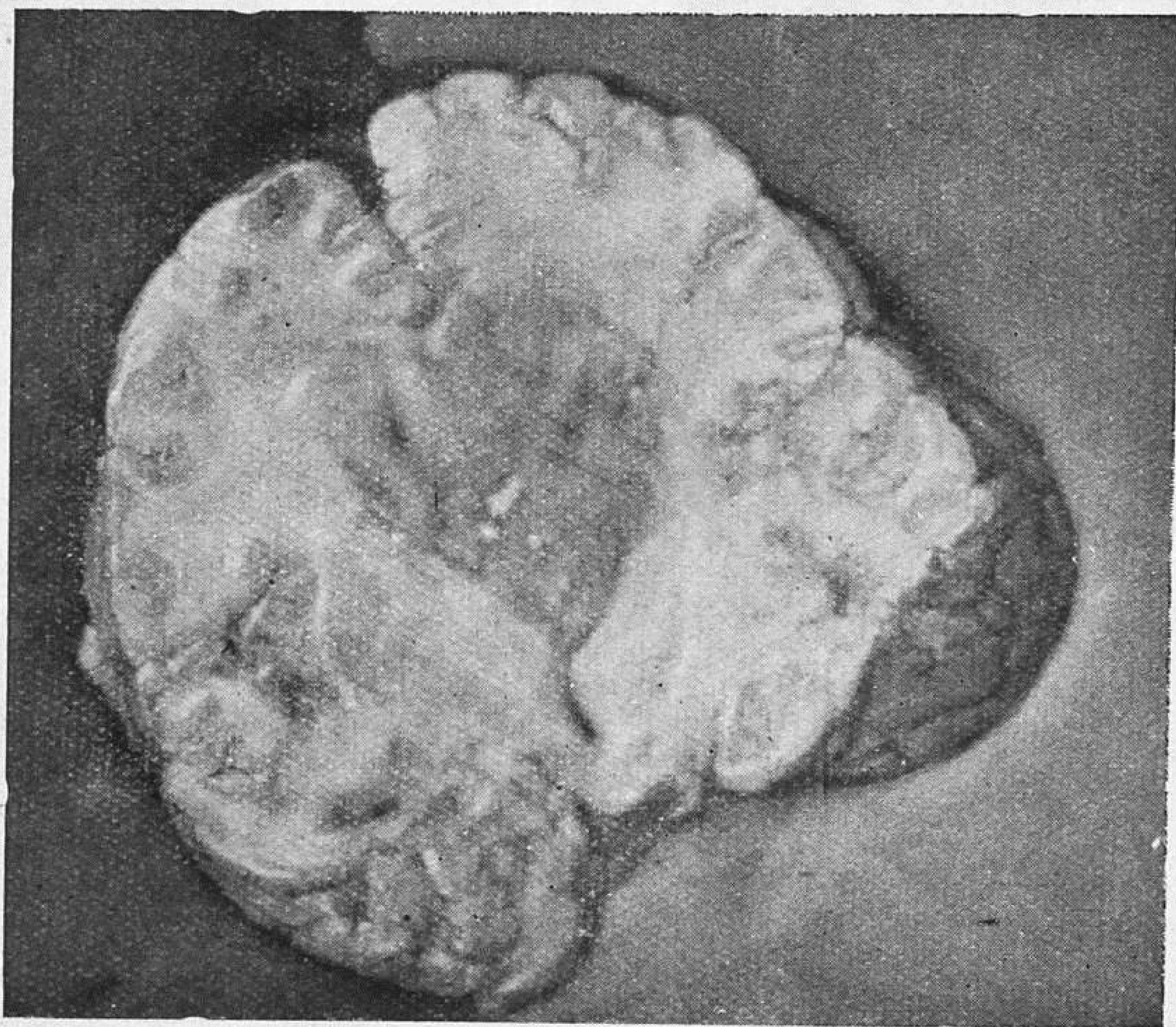


Fig. 20.

Esame oftalmoscopico (dott. Tommassini): O. O.: papilla a margini indistinti, sfrangiati e sollevata sul piano retinico. Vasi venosi alquanto turgidi (neurite ottica).

Puntura lombare: liquor con pressione al Claude: 45, seduto, limpido, lievemente xantocromico. Nonne, Pandy: leggermente positive. Takata; normale. Albumina 0,20‰ R Wassermann del liquor: negativa. Sedimento: emazie, rari linfociti.

Radiografia diretta del cranio (nelle cinque proiezioni): non si rileva alcunchè di abnorme.

Autopsia: aperto il cranio il cervello si presenta iperemico e teso con consistenza aumentata. I tagli frontali fanno rilevare la presenza di un tumore infiltrante di aspetto grigio roseo, riccamente vascolarizzato, di aspetto gelatinoso (caramellato), riconosciuto macroscopicamente per un glioma. Esso invade le seguenti parti: anteriormente arriva alla parete del polo antero-supero-interno del corno frontale, del ventricolo laterale sinistro, sfiora la porzione inferiore sinistra del corpo calloso protundendo nel lume del ventricolo laterale sinistro, infiltrando il setto pellucido e ricoprendo un po' più posteriormente tutta la parete mediale del ventricolo laterale sinistro. In minor grado ed in assai minore estensione infiltra anche la parete mediale e superiore del ventricolo laterale destro (vdi fig. 20).

Nei tagli frontali più posteriori il tumore rispetta il corpo calloso, ma invade massimamente la porzione superiore del centro semiovale parietale sinistro, arrivando sino a un dito trasverso dalla sostanza grigia corticale, mentre più posteriormente ancora giunge con propaggini superficiali e sottili sino al corno occipitale del ventricolo laterale sinistro (vedi fig. 21).

Esame istologico (metodo dell'ematossilina-eosina): nel preparato si rilevano abbondanti elementi cellulari con nucleo ricco di cromatina, di diversa grandezza e forma (allungato, ovoidale o fusato). Tali elementi sono ammassati in fasci, nei quali sono disposti tra loro quasi parallelamente in mezzo ad esilissime e fini maglie gliali (glioma molle) (vedi fig. 22).

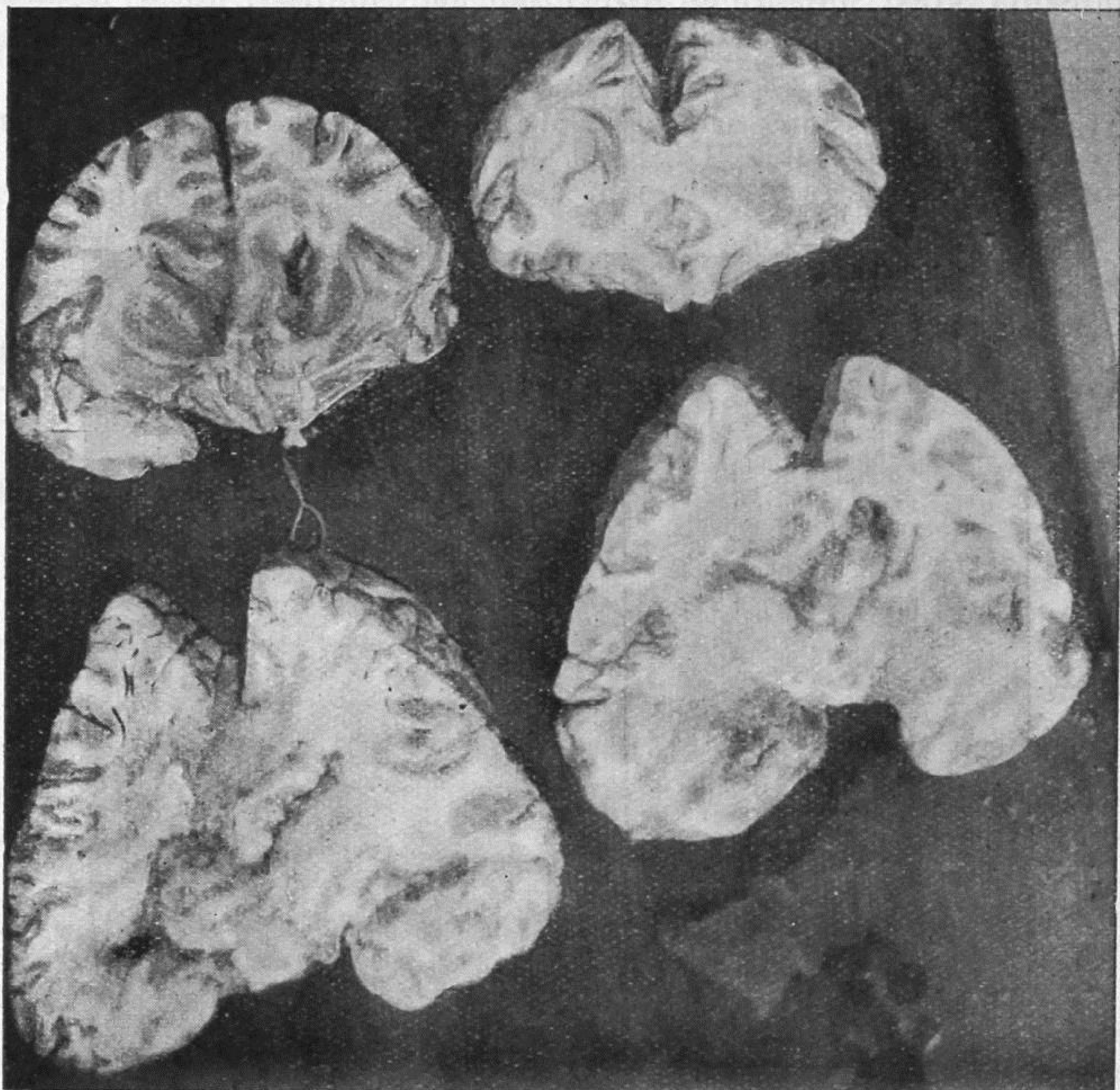


FIG. 21

A parte la presenza dei segni classici di aumentata pressione endocranica (cefalea a tipo frontale, papilla da stasi, vertigini, torpore mentale) il fatto che risaltava in questo caso era l'assenza di ogni particolare sintomo di focolaio. L'esame obbiettivo e lo studio dell'ulteriore decorso del caso non hanno fatto altro che rilevare graduali, progressive turbe psichiche caratterizzate da dimnesie, depressione, apatia, alterazione del carattere, bizzarrie degli atti e del contegno, sino ad aversi nell'ultimo periodo della malattia gravi alterazioni a tipo demenziale, da simulare quasi la demenza paralitica. La presenza soltanto di tali turbe psichiche rendeva estramemente difficile la localizzazione topografica del neoplasma. Certamente in questo caso l'encefalografia, se avessi avuto occasione di eseguirla, avrebbe offerto immenso aiuto all'accertamento diagnostico di sede. Ma purtroppo questa indagine è mancata e le difficoltà della localizzazione sono state pressochè insormontabili. Si sa che la diagnosi di tumore dei ventricoli laterali non

è sempre facilmente superabile per la complessa e multiforme fisionomia clinica che essi possono offrire in rapporto al grado ed alla estensione del danno provocato dalla invasione del neoplasma nei vari centri nervosi circostanti. Però fra i sintomi più frequentemente rilevati in casi di tumore dei ventricoli laterali, risultano in primo luogo le alterazioni psichiche, prive però di una speciale impronta che le possa differenziare, e gli attacchi convulsivi più o meno generalizzati. Ora per quanto i due suesposti sintomi non possono essere segni infallibili di focolaio, sapendo che possono rappresentare l'espressione, comune alla maggior parte dei tumori cerebrali, dell'aumentata tensione endocranica, pur tuttavia ad essi ed in ispecial modo ai disturbi psichici non si può negare una particolare importanza, specie quando il disordine psichico non è accompagnato da altri particolari

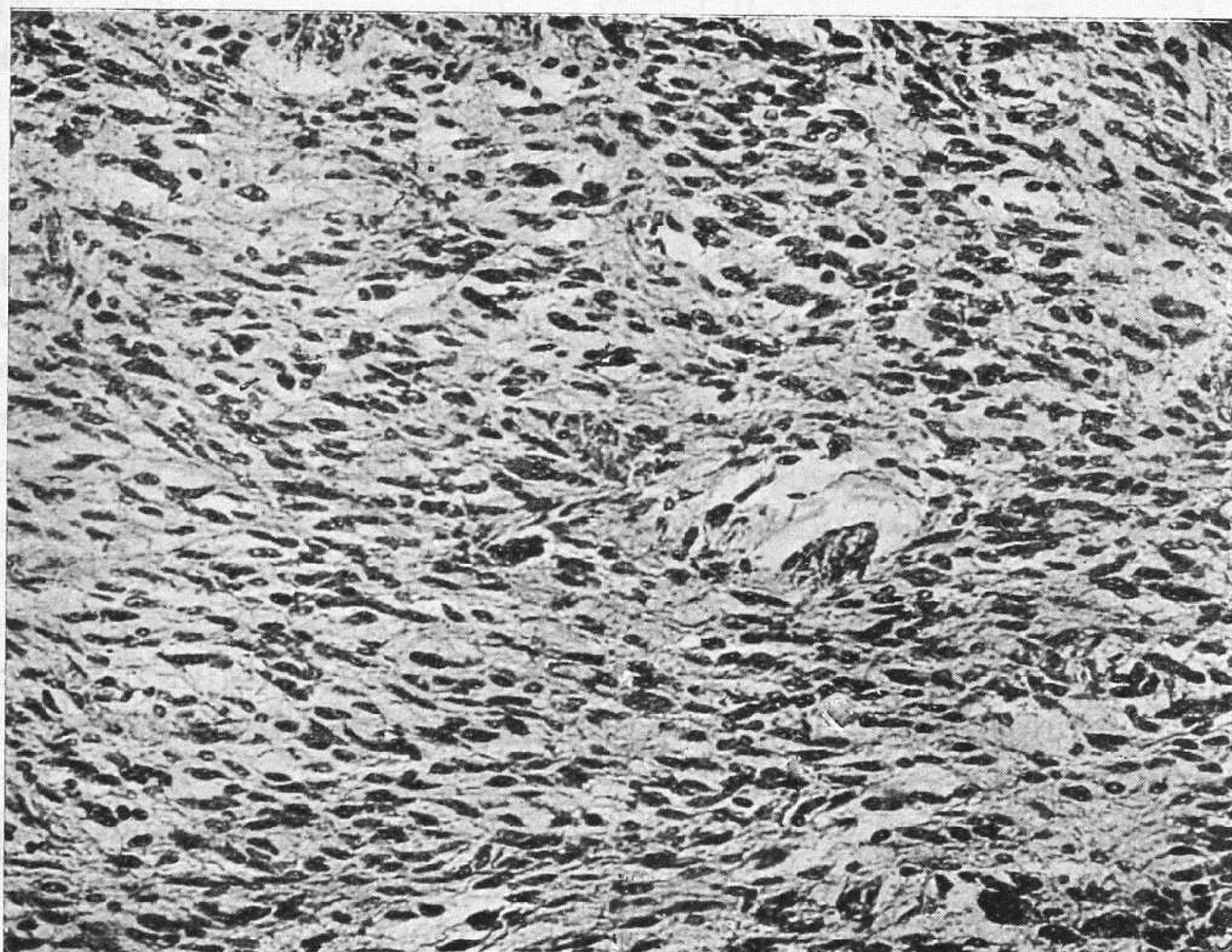


FIG. 22. — Microfotografia di una sezione del glioma. Si osservano abbondanti elementi cellulari con nucleo di diversa grandezza e di forma allungata, ovoidale o fusata, ammassati in fasci ed in questi disposti fra loro quasi parallelamente in mezzo alla fine ed esile maglia gliale. (Koristka; Oc. 3, Ob. 5; Ematossilina-eosina).

sintomi a focolaio. Non sono infatti i disordini psichici mancanti ovvero scarsi ed attenuati nei tumori cerebrali di ogni altra sede, all'infuori che in quelli del lobo frontale, del corpo calloso e dei ventricoli laterali, ove pure non avendo essi caratteri di specificità, sono tuttavia spiccati e costanti?

Nel mio caso i disturbi psichici furono, come abbiamo detto, salienti fino a terminare in un grave scadimento demenziale. Ora era facile per l'assenza delle manifestazioni acinetiche-ipertoniche, dello exorbitismo, dei disturbi afasici, dell'amimia, delle alterazioni motorie, del riflesso di Mayer, del riflesso di prensione di Ianischewski, escludere la sede frontale del tumore. Così pure non poteva essere ammesso con sicurezza un tumore del corpo calloso per l'assenza dell'aprassia motoria, che costituisce insieme ai disturbi della motilità ed alle turbe psichiche, uno dei segni distintivi più importanti

dei tumori della Trave. È vero che il sensorio nel mio paziente non era lucido e vigile e quindi non era facile stabilire le condizioni delle sue facoltà prassiche, però, nei momenti di lucidità psichica che qualche volta aveva, tali facoltà non risultavano danneggiate. D'altronde il reperto autoptico ha dimostrato (vedi fig. 20-21) che le propaggini del tumore sfioravano la porzione (terzo anteriore e medio) inferiore di sinistra del corpo calloso, senza però macroscopicamente intaccarlo. Ma l'assenza dei disturbi aprassici è la riprova che in tale zona le fibre prassiche provenienti dal lobo parietale sinistro non dovevano naturalmente essere lese.

Ho creduto opportuno illustrare questo caso, anche se mancante dell'esame encefalografico, per rilevare la speciale importanza che assumono i disturbi psichici nella sintomatologia clinica dei tumori dei ventricoli laterali.

Encefalografia e pneumoventricolografia. — La ricca letteratura riguardante l'encefalografia non mi ha distolto dall'idea di occuparmi di questo recente ed importante metodo d'esame per la diagnosi dei tumori cerebrali. E la ragione sta nel fatto che tale metodo non si è ancora spogliato di quelle incertezze tecniche e di quelle difficoltà nella lettura e nella interpretazione degli encefalogrammi, per cui è ancora aperta e viva la discussione. E questo non riguarda soltanto il metodo nel suo integrale impiego, ma lo riguarda nei suoi dettagli, nelle sue modalità di applicazione, nei suoi procedimenti di tecnica. E così infatti se per alcuni costituisce soltanto un metodo esclusivo di diagnostica dei tumori cerebrali, per altri è stato esteso allo studio di numerose altre malattie cerebrali. Se per alcuni il quantitativo di aria insufflata deve possibilmente essere elevato (più di 60 cc.), per altri invece sono preferibili piccole quantità di aria (Laruelle consiglia 5-10 cc.). Se per alcuni la via preferita per l'introduzione dell'aria è la lombare, per altri è la sottoccipitale.

Dove però il dibattito è più serrato è nella valutazione comparativa e nella opportunità di scelta dei due metodi diagnostici: ossia della encefalografia e della pneumoventricolografia per via transcranica. Non è mia intenzione fare una discussione critica ed uno studio comparativo dei due metodi di esame. Soltanto debbo dire che la tecnica estremamente facile e semplice dell'encefalografia alla Bingel non può certamente essere paragonabile a quella della pneumoventricolografia, che per quanto non difficile, pur tuttavia costituisce un atto operativo e deve necessariamente essere fatta sempre dal chirurgo. Ora dico ciò non perchè io pretenda l'emancipazione dai neuro-chirurghi, ma perchè l'E. G. F. è in fondo alla portata di tutti e non espone il paziente ad interventi pericolosi. Infatti con la ventricolografia anzitutto non si raggiunge sempre facilmente il sottile spazio ventricolare e poi l'ago per quanto fino, deve attraversare la sostanza cerebrale, potendo, specie con le eventuali sue oscillazioni, danneggiare i centri nervosi. Inoltre con tale metodo possono facilmente prodursi emorragie dei vasi piali ed anche dei vasi coroidei, provocando quindi emorragie endoventricolari. Spesse volte poi in casi di tumori cerebrali uno dei ventricoli laterali è spostato, deviato, ristretto o collassato, per cui è difficile, se non impossibile, riuscire a raggiungerlo ed a penetrarvi con l'ago per via transcranica. Si è detto che nei tumori della fossa cranica posteriore l'encefalo-

grafia può dar luogo ad incidenti letali in conseguenza delle notevoli sottrazioni di liquor: però se tale sottrazione è fatta come ho detto lentamente e se frazionatamente si toglie liquor e s'introduce aria, evitando squilibri di pressione endocerebrale, tale pericolo io credo che possa essere scongiurato. Nel secondo caso da me illustrato, in cui esisteva un tumore nell'angolo ponto-cerebellare, non è avvenuto alcun incidente col praticare l'encefalografia alla Bingel e sottraendo 60 cc. di liquor. In ogni modo per misura di prudenza non è detto che non si possa in casi di tumori della fossa cranica posteriore preferire la ventricolografia alla encefalografia.

Alcuni autori inoltre fanno rilevare che con il metodo encefalografico non si riesce sempre a fare arrivare l'aria nei ventricoli laterali, soffermandosi questa negli spazii subaracnoidali. Ora però tale eventualità quando avviene, non solo costituisce già di per sè l'indice di uno stato abnorme della via aracnoidiana e che può essere utile ai fini della diagnosi differenziale, ma dirò che non è neppure tanto frequente. In dodici casi in cui ho praticato l'encefalografia ho soltanto in un caso avuto un mancato riempimento dei ventricoli laterali (vedi fig. 5-6). D'altronde in quei casi in cui esistesse tale eventualità si può utilmente ricorrere al sussidio della ventricolografia. Quest'ultimo metodo, pure essendo più indaginoso e complesso dell'altro, tuttavia ritengo che sia utile e che compendii il metodo encefalografico, sostituendolo in quei casi in cui questo si dimostra eventualmente insufficiente o incompleto per l'accertamento diagnostico. Non si creda poi che la lettura degli encefalogrammi sia semplice e facile; essa impone non solo molta esperienza, ma deve sopratutto essere accompagnata ed illuminata in tutti i casi dalla esatta conoscenza della relativa sintomatologia clinica. Non è possibile interpretare e valutare con esattezza i documenti encefalografici senza una adeguata preparazione clinico-neurologica. L'encefalografia è certamente di grande aiuto nella diagnosi dei tumori cerebrali; però ritengo che tale metodo non debba assolutamente sostituirsi all'esame neurologico. L'impiego della encefalografia deve essere fatto con opportuno discernimento, senza cadere negli eccessi, che vengono ad offuscare, come sempre accade, la bontà e la reputazione di tale metodo diagnostico.

Perchè allargare i confini dell'encefalografia per tutte quelle malattie del cervello (epilessia, emorragie, encefalite letargica, corea, ecc.), nelle quali, come abbiamo già detto, la sintomatologia è così evidente e tipica che la diagnosi clinica può essere stabilita con sicurezza senza sottoporre il paziente a tale indagine non indifferente?

È vero che sono estremamente rari i casi letali registrati nella letteratura con questo metodo diagnostico ormai assai diffuso ed usato su larga scala. Però qualche caso è citato; ed a tale proposito ricorderò che recentemente Julensski riporta quattro casi di morte, di cui due avvenuti in seguito all'encefalografia per via sottoccipitale; uno per via lombare; ed uno in seguito alla pneumoventricolografia. Ricordare tali casi di morte citati da Julewski non significa gettare un'ombra sopra un metodo diagnostico di grande ausilio specialmente in casi di tumore cerebrale; ma significa raccomandare la dovuta prudenza ed accortezza negli usi e nelle indicazioni dell'encefalografia, il cui procedimento preferibile per l'immissione di aria è sempre la via lombare e non la via sottoccipitale.

Conclusioni.

1) L'encefalografia è di grande ausilio nella diagnostica dei tumori cerebrali;

2) Per ottenere encefalogrammi più sicuri e dimostrativi è necessario insufflare non meno di 50 cc. di aria nel rachide. Il quantitativo d'aria al di sopra di 70 cc., è, secondo me, inutile e pericoloso.

3) La via preferibile per l'introduzione dell'aria è la lombare, e non la via sottoccipitale.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver brevemente accennato alla storia ed alla tecnica dell'encefalografia, fa dei rilievi critici sull'impiego diagnostico di tale metodo ed espone le norme per valutare i reperti degli encefalogrammi normali e patologici. A dimostrazione del valore dell'encefalografia nella diagnosi dei tumori cerebrali, riporta un caso di endotelioma del lobo parietale destro, su cui si sofferma in maniera particolare per l'interessante contributo clinico che tale caso reca allo studio di una questione tanto dibattuta quale è quella della semeiologia dei tumori del lobo parietale. In questo caso è messo in rilievo il rapporto fra l'astereognosia presente nella mano sinistra del paziente ed il tumore localizzato nel lobo parietale destro, mentre è noto che nella quasi totalità dei casi citati nella letteratura l'astereognosia è presente in conseguenza di lesioni del lobo parietale sinistro.

Inoltre fa uno studio clinico ed encefalografico di un caso di tumore dell'angolo ponto-cerebellare sinistro, in cui per il migliore accertamento diagnostico esegue anche l'arteriografia cerebrale, perfettamente riuscita e tollerata dal paziente, ma senza che essa abbia recato alcuna utilità al problema diagnostico di sede.

Riporta anche un caso di glioma del ventricolo laterale sinistro che illustra dal solo punto di vista clinico e che è assai interessante per la gravità dei disordini mentali. Questo caso contribuisce a dimostrare l'importanza che assumono i disturbi psichici nella sintomatologia clinica dei tumori dei ventricoli laterali.

In ultimo fa brevi rilievi critici comparativi fra la pneumoventricolografia alla Dandy e l'encefalografia alla Bingel, riconoscendo la maggiore utilità, praticità, semplicità e sicurezza di quest'ultimo metodo di indagine.

BIBLIOGRAFIA.

Lavori riguardanti l'encefalografia.

Adson. *Valutazione della pneumoventricolografia e dell'encefalografia.* Amer. Journ. of Röntg., vol. 27, n. 5.

Ayala. *Indicazioni, vantaggi e tecnica della puntura ventricolare nei tumori dell'encefalo.* Bull. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, ag-sett. 1930.

Alwens e Hirsch. *Ueber die diagn. und terap. Bed. der endolumbalen Lufteinblasung. (Encefalographie).* Münch. Med. Woch., A. LXX, n. 2, gennaio 1923.

Bingel A. *Forts. auf. dem. Geb. der Roentg.*, vol. 28, pag. 205, 1921.

Id. *Zur Technik der intralumbalen Lufteinblasung, insbesondere zum Zweke der Encefalographie.* Deut. med. Woch., a. 27, n. 49, pag. 1492, 1921.

Id. *Erfahrungen mit. der Encefalographie.* Pries. Leipzig, 16 settembre 1921.

Bingel. Forts. a. d. Roent. Hamburg, 1921, XXVIII, pag. 205.

Bertolotti. *Lezioni di craniologia Roentgen.* Ed. Minerva Medica, Torino, 1929.

Cossa P. *Les méthodes modernes de diagnostic des tumeurs cérébrales.* L'avenir médical. Lyon n. 3, mars 1931.

CASTEX, ONTANEDA & J. F., MERLO GOMEZ. *Encefalografia, nuevo procedimiento para la insuflacion de aire por medio de doble puncion cisternal y lumbar.* Rev. Asoc. Méd Argent., 45, May 1932.
DOGLIOTTI R. M., *Ventricolografia cerebrale diretta per via trans-orbitale.* Sed. 28 gennaio 1933, « Società Piemontese Chirurgia ».
DAVID, OSKAR, GABRIEL. *Die klinische Bedeutung der Encefalographie.* Forts. a. d. Geb. der Roengt. Vol. 30, f. 5-6-23.
DANDY W. E. *Ventricular radiography in the diagnosis of brain tumor.* Transactions of the Amer. Neur. Assoc., a. 1922.
ID. *Localization of brain tumors. Injection of air into the ventricles of the brain.* Journ. Missouri Med. Assoc., St-Louis, 1924 XXI.
DE MARTEL e GUILLAUME. *Les tumeurs cérébrales.* G. Doin, Paris, 1931.
GABRIEL G. *Ueber Encephalographie.* Fortsch. and Geb. der Roentg., vol. XXX, f. 3, pag. 65, 1923.
GRANT. *Ventricolografia ed encefalografia.* Arch. of Neurology and psychiat., vol. XXVII, n. 6, giugno 1932.
ELEY e VOGT. *L'encefalografia dei bambini: ulteriori osservazioni in bambini affetti da lesioni fisse del cervello.* Amer. Journ. of Roentg., vol. 27, n. 5.
IULEWSKI. Bruns' Beiträge zur Klinis. Chir., t. CLI, fasc. 1, nov. 1930.
LÖFFLER W. *Erf. über Encefalographie und Hirnpunktion.* Schweiz. Med. Wohnsch., 16 agosto 1931.
LARUELLE. *Presse Medicale*, n. 103, decembre 1931, p. 1888.
FÖRSTER O. *La ventriculographie dans les tumeurs du mésocéphale, du diencephale et dans les pseudo-tumeurs.* Congrès neurologique internationale, 14 ott. 1931.
MERRIL. The Amer. Journ. of Roentg., vol. 8, n. 4, aprile 1921.
MINGAZZINI E. *Importanza della ventricolografia e dell'encefalografia nella diagnostica delle affezioni chirurgiche cerebrali.* Rivista Oto-Neuro-Oftalmologica, vol. 2, marzo-aprile 1925.
MARCUS. Med. Klin., n. 10, 1922.
NONNE. *Encephalographie.* Neur. Zentralb., vol. 29, 1922.
RADOVICI e MELLER. *Encefalografia.* Klinische Woch., Berlin, 18 marzo 1933.
RAWAK. *La diagnosi differenziale dell'encefalogramma.* Fort. a. d. Geb. d. Roëntg; vol. 46, fasc. 5.
SANTORO M. *La pneumo-ventricolografia in due casi di affezioni cerebrali.* Rad. Medica, 1928.
SCHINZ H. K. Zentralb. f. Chir. n. 37, 1922.
GORTAN. Atti IV Congr. Ital. Radiolog. Medica. Bologna, 1922.

Lavori riguardanti l'arteriografia cerebrale.

EGAS MONIZ. Presse Méd., 1928. *Tumeur cérébrale localisée par l'encéphalographie artérielle; opération.* Rev. Neurol., t. 1, n. 2, février 1928.
MONIZ, PINTO, LIMA. Presse Médicale, 17 avril 1929, n. 31, pp. 500-504.
MONIZ. *Aspetti radiografici della circonvoluzione cerebrale e loro importanza clinica.* Rev. de Radiol. Clin., b. I, n. 6.
DOS SANTOS REYNALDO. Bull. et Mém. de la Soc. Nation. de Chir., Paris. 1929.
LOHR W. e JACOBI W. *Die kombinierte enzephal. Arteriographie.* Thieme, edit., 1933.

Lavori riguardanti le lesioni dei lobi parietali.

BABONNEIX. *Volumineuse tumeur cérébrale localisèe à la pariétale ascendante droit.* IX Rénnion Neurolog. Internat. annuelle, Paris, 1928.
BIANCHI. *La sindrome parietale.* Ann. di Neurol. XXVIII, fasc. III-IV.
BEADLES C. F. *Lesion of the superior parietal lobule.* Brain, 1928, XXI, 138-140.
BRUNS W. Centralbl., n. 1718.
CABOT. *Spongioblastoma of parietal region.* New England J. Med., 201: 1111, 1113, 28 novembre 192).
FOIX C., CHAVANY J. A. e LEVY M. Rev. Neurol., 1: 68-76, Janv. 1927.
GUILLAIND, PETIT-DUTAILLIS D. e ROUQUES L. *Glioma Kystique du lobe parietal operé et guéri. Valeur seméiologique de l'atrophie musculaire dans les lésions parietales.* Soc. de Neurologie, Séance du 3 mars 1932.
GIANNULI. *Sintomatologia del lobo parietale e ptosi corticale.* Riv. Sper di Freniatria, vol. XL, 1914.

ID. *Glioma del parieto-pontino dell'emisfero cerebrale destro.* Policlinico, Sez. Medica, 1926.
ID. *Morfologia e fisiologia del lobo parietale dell'encefalo umano.* Policlinico, Sez. Medica, 1933. (Ampia rivista con bibliografia).
GUILLAIN G., GIROT L. e BERTRAND J. *Contribution à l'étude du syndrome sensitif cortical parietal.* Rev. Neurol.,1: 238-243, fév. 1927.
HERRMANN G. *Zur Pathologie der temporo-parietalen Kramphanfälle.* Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 114: 173-184, 1928.
JANOTA O. *Disorders of sensation due to lesions of parietal lobes.* Sbornlek, 30: 1, 74, 1928.
KLEIN R. *Zur symptomatologie des parietallappens.* Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat, 135: 589-608, 1931.
LAFORA. *Lesion del lobulo parietal izquierdo.* Rev. de med. y cirurg. pract., Madrid, 1917, CXVI, 255-257.
MARBURG O. Arb. a. d. Neurol. Inst. a. d. Wien Univ. 33: 1-3, fev. 1931.
MINGAZZINI. *Tumori del lobo parietale.* Riv. Sper. di Fren., 1898.
MOTTA REZENDE. *Considérations sur les syndromes parietaux et thalamiques.* Rev. Sud. Amer. de Med. et Chir., 1: 968-714, Juillet 1930.
MUSKENS. Neurol. Centr., 1912, S. 946.
PELNAR J. e STRETTI B. *Cortical parietal syndrome.* Casop. lek cesk 66, 20 maggio 1927.
PUNSEPP L. e PERK J. *Symptoms and treatment of parietal region.* Rev. of Neurol. a. Psychiat., 28: 534-540, Sept. 1931.
ROSE et MAX EGGERN. *Stéréognosie et asymbolie tactiles.* Sem. méd., 1908.
SHARP E. A. *Astereognosis in parietal lobe tumors; report of 2 cases.* Bull. Buffalo Gen. Hosp., 5: 53-56, dec. 1927.
VENDEL. *Chir. der Hirntumoren der Parietallap.* Zeitschr. f. Psych., LXXI, Heft 6.
VILLARET et MAYSTRE. *L'astéréognosie, reliquat des blessures graves du lobe pariétal* Presse méd., 1916, n. 11.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
diretto dal Prof. A. NAZARI.

OSPEDALE CIVILE DI MACERATA - REPARTO MEDICO.

Contributo allo studio dell'ittero emolitico.

Ittero emolitico costituzionale sporadico con sindrome discrinica pluriglandolare guarito con la splenectomia

per il dott. ENRICO JACARELLI, medico primario e direttore.

Nel vasto campo delle malattie del sangue e dell'apparato emolitopoietico (Krumbhaar) l'ittero emolitico primitivo costituisce ancora oggi, dopo gli importanti contributi di cui s'è arricchito negli ultimi anni, un capitolo incompleto ed in parte mal delucidato, specie per quel che riguarda l'etiologia e la patogenesi dei complessi fenomeni che caratterizzano il quadro morboso. Venuto alla luce con la fondamentale comunicazione di Minkowski al 18° Congresso tedesco di medicina (1900), dopo avere acquistato attraverso le successive osservazioni di Bettmann e Von Krannhalts (1904) e specialmente coi classici lavori di Chauffard (1907) una sua precisa fisionomia nosologica, in base ai criteri derivanti dallo studio del ricambio emoglobinico nettamente differenziabile, almeno nei casi tipici, da forme similari (colemia famigliare di Gilbert, forme acquisite spleno-epatiche, ecc.), l'ittero emolitico cessò di avere un interesse prevalentemente dottrinale,

quando sotto l'influenza degli studi di Banti, Micheli e di Antonelli fu dimostrata la possibilità di guarire con la splenectomia tale forma morbosa, resistente ad ogni altro trattamento terapeutico. Da quell'epoca (1911-13) l'ittero emolitico è divenuto un argomento che ha interessato ad un tempo medici e chirurgi ed ha figurato come tema di relazione in numerosi Congressi in Italia ed all'estero, sino a quello (XLI) recente della Società francese di chirurgia (ottobre 1932).

Dal punto di vista nosografico, non si può affermare che le osservazioni e le discussioni degli ultimi 15 anni abbiano portato sostanziali variazioni al quadro dell'ittero emolitico congenito e famigliare, quale risulta dai primi lavori di Minkowski e Chauffard; variazioni importanti si sono verificate invece, oltre che nella valutazione di vari fenomeni (ittero, microcitosi, ecc.), nell'interpretazione di alcune forme studiate e descritte in secondo tempo da Hajem, Widal, Abrami e Brulé come *itteri emolitici acquisiti* in contrapposto al *tipo famigliare* ed *ereditario*, nel senso che si tende oggi da molti AA., specialmente italiani (Micheli, Ceconi, Pende, Gänsszlen ecc.), a far rientrare anche la maggior parte di queste forme nell'ittero emolitico costituzionale, cancellando la classica distinzione di *itteri emolitici congeniti* (*tipo Minkowski-Chauffard*) e di *itteri emolitici acquisiti* (*tipo Hajem-Widal*), tuttora ammessa dagli AA. francesi. A questa concezione unitaria si è giunti attraverso la constatazione che, indagando sistematicamente sui famigliari (ascendenti e collaterali) di pazienti affetti da ittero emolitico cosidetto acquisito, si possono mettere in rilievo con grande frequenza lievi note che riproducono in miniatura tutti o alcuni dei segni propri dell'ittero emolitico costituzionale (lieve grado di frag. glob., microcitosi). Questi importanti dati di fatto sembrano convalidare l'opinione di coloro (Micheli, Ceconi, Gänsszlen, Dawson of Penn, ecc.) che, anche negli itteri emolitici apparentemente acquisiti, ammettono come sub-strato una anomalia costituzionale rimasta latente per lungo tempo; *quello che, in breve, vi sarebbe di congenito ed ereditario nell'ittero emolitico non sarebbe la malattia per sè stessa, ma una speciale disposizione alla malattia* (Micheli), disposizione che può rimanere tutta la vita in potenza (*forme latenti o asintomatiche*) o manifestarsi fin dalla prima età (*forme congenite*) o trasformarsi in malattia solo nell'età adulta, sotto l'influenza di variabili fattori occasionali (*forme acquisite*).

Nel suo quadro tipico, l'ittero emolitico si presenta, come è noto, quale un'affezione morbosa costituzionale, trasmissibile ereditariamente come carattere dominante sia dal lato paterno che da quello materno, nella quale sono considerati come classici segni l'*ittero* e la *splenomegalia* più o meno marcati, entrambi in stretta relazione con una *esagerata emolisi*, che può provocare, alla sua volta, un *anemia* più o meno notevole, caratterizzata nei casi tipici da una sua particolare fisionomia. Non esistono gravi divergenze fra gli AA. per quanto riguarda i caratteri che completano questa sindrome morbosa, ad andamento tipicamente cronico; *ittero acolurico urobilinurico*, in genere poco accentuato ed oscillante, senza segni d'intossicazione biliare (bradicardia, prurito), con *ipercolorazione* delle feci; *fegato* primitivamente normale, spesso colpito da processi morbosi secondari, con frequente presenza nelle vie biliari di calcoli pigmentari (bile pleiocromica), capaci di provocare fenomeni di ritenzione tipici (coliche); *anemia* speciale con valore globulare alto e spesso superiore all'unità, policromatofilia, poichilocitosi

e anisomicrocitosi (microciti a palla), presenza di emazie giovani (reticolociti), *diminuzione della resistenza globulare, iperbilirubinemia* con diazoreazione indiretta, ecc.

Il quadro risultante da queste manifestazioni è così ben definito che nulla sembrerebbe più facile che la diagnosi generica di ittero emolitico. Tuttavia la esperienza ha dimostrato come, di fronte ai *casi tipici*, alle *forme latenti* e alle *varietà* (*itterica, splenomegalica*, ecc.) caratterizzate dalla spiccata prevalenza di uno sopra gli altri sintomi fondamentali, esistono forme in cui manca ora l'uno ora l'altro dei segni più importanti, cioè l'ittero, la splenomegalia, secondo alcuni (Gänsszlen, Rietti, Greppi, ecc.) persino la diminuzione della resistenza globulare, carattere messo in luce e ritenuto fondamentale da Chauffard, mentre l'anemia può assumere un tipo molto diverso dall'ordinario e anche perniciosiforme (Antonelli).

Nessuna meraviglia che grandi difficoltà possano talora incontrarsi nel differenziare queste forme atipiche da altre affezioni similari del sistema emopoietico, aventi in comune il fattore emolitico, specie dall'anemia perniciosa di Biermer, quando, beninteso, anche quest'affezione, abitualmente distinta da una fisonomia non confondibile (prevalenza dell'alterazione fondamentale del tessuto emopoietico sul fattore emolitico), decorra con sintomi poco caratteristici che si avvicinano a quelli dell'ittero emolitico (*v. splenomegalica* tipo Bignami, Strumpell, Pende). È molto probabile che qualche confusione si sia verificata in passato nello studio di queste forme, difficilmente interpretabili in mancanza di un sicuro criterio di classificazione, attribuendole all'uno o all'altro quadro morboso in base a concetti, che oggi non appariscono più come indiscutibili.

Di grande interesse, sotto questo punto di vista, risulta lo studio dei riflessi che l'avvento dell'epatoterapia ha prodotto in questo campo. Invero, le importanti acquisizioni accumulatesi negli ultimi anni intorno all'anemia perniciosa hanno dimostrato ancora meglio che le due malattie, se possono talora atipicamente decorrere con una sintomatologia mista, sì da assumere in alcuni casi per il comune carattere dell'iperemolisi, una fisionomia difficilmente interpretabile e classificabile anche con un accurato studio del ricambio emoglobinico, hanno tuttavia una individualità ben netta che ne forma due entità morbose perfettamente distinte.

Se infatti non siamo ancora giunti a chiarire l'etiologia e la patogenesi dell'ittero emolitico e dell'anemia perniciosa, siamo tuttavia riusciti ad ottenere con l'*epatoterapia un mezzo di cura* che l'esperienza dimostra ogni giorno di più come *specifico dell'anemia perniciosa, mentre nessuna particolare influenza viene ad esercitare sul decorso dell'ittero emolitico;* il che equivale a dire che noi abbiamo nell'epatoterapia un criterio *ex juvantibus*, *una pietra di paragone* che, nell'ignoranza dell'intimo processo etiopatogenetico di tali affezioni, dovrebbe permetterci di differenziare in avvenire i veri casi di anemia perniciosa, anche atipica, da quelle anemie perniciosiformi splenomegaliche, che in realtà possono rappresentare forme anomale di ittero emolitico. È molto probabile, quindi, che qualche caso, già ascritto in passato alla famiglia dell'ittero emolitico, sarebbe oggi, in base a queste moderne acquisizioni, molto più propriamente interpretato come appartenente all'anemia perniciosa e viceversa.

Ma tale confusione, ammissibile in altri tempi, non dovrebbe più avvenire oggi, dato che la questione riveste un'importanza non solo teorica e

dottrinale, ma sopratutto pratica, cioè dal punto di vista della terapia. Mentre infatti l'anemia di Biermer appare ogni giorno più come una malattia da carenza ormonica, *di spettanza esclusivamente medica*, nella quale l'organoterapia, con le modalità ben note della sua eroica azione, viene a rappresentare una specifica terapia sostitutiva, non diversa da quella che l'insulina esercita nel diabete, la tiroidina nel mixoedema, e l'ormone corticosurrenale nel morbo di Addison, al contrario *l'ittero emolitico costituzionale rappresenta ormai* (Congresso di Roma, 1926) *la principale indicazione della splenectomia*, è entrato cioè definitivamente, sotto il punto di vista terapeutico, nel dominio della chirurgia. Non deve dimenticarsi del resto, che a questo criterio differenziale *ex juvantibus*, oggi solidamente affermatosi, alcuni AA. (Mayo) avevano già riconosciuto in passato tale valore da ritenere che qualche caso, già diagnosticato come anemia perniciosa iniziale od atipica, in vista dell'eccezionale ed insolito successo ottenuto colla splenectomia, doveva essere interpretato più giustamente come appartenente alla famiglia dell'ittero emolitico (Greppi).

In base a questi concetti il problema terapeutico dell'ittero emolitico si è avviato negli ultimi anni, dopo spiegabili incertezze, verso una soluzione sempre più decisamente attiva, sicchè il numero dei casi operati di splenectomia con ottimo risultato, anche in conseguenza della precocità dell'intervento e della migliorata preparazione del malato, si è molto accresciuto.

In verità, benchè sia tuttora di prammatica ripetere la classica frase di Chauffard, che i pazienti d'ittero emolitico costituzionale sono *più itterici che malati*, non sono pochi oggi quelli che pensano che tale concetto, se può essere conservato per le forme lievi e ben compensate od anche per una prima fase più o meno lunga della malattia, appare evidentemente improprio quando venga riferito in genere all'affezione morbosa che spesso finisce per acquistare, spontaneamente o per cause occasionali, caratteri di notevole gravità. Manifestazioni serie che vengono a costituire un vero stato di malattia, poco frequente nell'infanzia, possono infatti insorgere nell'adolescenza o più tardi nell'età adulta: sono le *crisi emolitiche*, le *crisi dolorose epigastriche*, le *crisi dolorose spleniche*.

Per quanto si riferisce alle *crisi di deglobulizzazione*, è noto che esse sono piuttosto rare nell'infanzia ed in genere provocate da affezioni acute intercorrenti; possono però ripetersi con ritmo più frequente nell'adolescenza e nell'età adulta, provocando un'anemia sempre più accentuata ed uno stato di debolezza che finisce col rendere il paziente incapace a qualsiasi lavoro e persino col confinarlo a letto. Questi segni d'intensa emolisi, anche quando siano accompagnati da sintomi di notevole reazione midollare, vengono a costituire ancor più che l'anemia, secondo gli AA. che più si sono occupati negli ultimi anni dell'ittero emolitico (Micheli, Ceconi, Chabrol e Bérnard, Lecène e Deniker, ecc.), una netta indicazione all'intervento.

Non minore disturbo possono recare allo stato del paziente le *crisi dolorose epigastriche*, in genere a tipo di colica epatica, che molti mettono in rapporto con l'eliminazione di calcoli o sabbia biliare: è nota la frequenza con la quale queste manifestazioni, proprie dell'età adulta, rare nell'infanzia e nell'adolescenza, hanno condotto ad interventi sulle vie biliari (Pemberton).

Accanto a questi accessi dolorosi tipici, debbono ricordarsi le crisi epi-

gastriche, non caratteristiche, messe in relazione più specialmente con le crisi emolitiche; come queste, possono costituire una ragione d'intervento. Altre manifestazioni proprie dell'età adulta sono le *crisi dolorose spleniche*, già segnalate da Chauffard, in pazienti d'ittero emolitico portatori di grossi tumori di milza; esse possono costituire da sole, anche all'infuori della presenza di altre manifestazioni morbose, l'indicazione all'intervento, benchè proprio in questi casi esistano talora difficoltà operatorie non trascurabili (R. Grégoire e S. E. Weil).

Questi brevi accenni sulle più importanti manifestazioni morbose dell'ittero emolitico bastano a confermare, senza entrare in particolari, quanto abbiamo detto circa il decorso spesso tutt'altro che benigno dell'affezione e giustificano il fervore delle discussioni intorno al problema terapeutico che, come risulta da una casistica sempre più vasta, ha trovato ormai piena soluzione nella splenectomia, non solo per le tipiche forme congenite, ma anche, come ha dimostrato Antonelli sin dal 1913, per le così dette forme acquisite con anemia a tipo pernicioso.

Analogamente a quanto è avvenuto per l'anemia perniciosa dopo la scoperta dell'epatoterapia, le osservazioni fatte negli ultimi anni sopra un numero sempre maggiore di pazienti operati di splenectomia, hanno sollevato, com'era naturale, nuove discussioni sul meccanismo d'azione di questo intervento e di riflesso anche sull'oscuro ed intrigato problema etiopatogenetico dell'affezione. Senza entrare in una questione ancora così dibattuta, ricorderemo che per la maggioranza degli AA. la benefica influenza della splenectomia viene a costituire la prova dell'*attiva* iperemolisi splenica, conseguenza di una *esagerata funzione emocateretica* primitiva (Micheli) o forse secondaria (Antonelli), mentre per altri AA. l'esagerata emolisi, più che all'esaltata funzione emocateretica della milza, sarebbe dovuta alla *abnorme primitiva fragilità costituzionale dei globuli rossi* di fronte alla *normale* attività dei tessuti emolitici, specialmente della milza; ciò che ha indotto questi AA. (Naegeli, Gänsszlen, ecc.) a porre quest'abnorme e primitiva fragilità delle emazie, che invero, benchè i pazienti appariscano clinicamente guariti, persiste spesso dopo la splenectomia insieme alle altre anomalie ematologiche (microcitosi), a base della patogenesi dell'ittero emolitico, assegnando al tumore splenico un valore *iperreattivo* secondario.

Poichè in questo campo così importante ogni contributo può riuscire utile, credo opportuno illustrare qui un caso d'ittero emolitico costituzionale, studiato e seguito a lungo anche dopo la splenectomia, il quale appare interessante sopratutto per la presenza di particolari note discriniche pluriglandolari.

STORIA CLINICA. — P. G., di a. 30, contadina, nubile, da Pollenza (Macerata); entra in Ospedale il 7 maggio 1932. Dall'anamnesi famigliare nulla di notevole risulta a carico dei nonni materni e paterni. Il padre, morto a 70 anni di polmonite, non aveva sofferto in precedenza di malattie importanti: la madre è stata sempre bene, non ha avuto aborti ed appare anche attualmente in ottima salute. Ha sorelle (5) e fratelli (3), alcuni dei quali sposati con prole, che all'aspetto si presentano sani e robusti ed hanno sempre lavorato regolarmente in campagna.

La paziente è nata a termine, da parto eutocico ed ha avuto allattamento materno; pur non avendo sofferto nella prima infanzia malattie ben definite, dice di essere stata, in confronto alle altre sorelle, sempre « minuta », gracile e debole. Aggiunge di avere presentato *fin da piccola*, come attualmente, un *colorito spiccatamente bruno*. Le mestruazioni sono comparse molto tardi, a 18 anni, ed in seguito si sono mantenute quasi sempre irregolari per ritmo (ritardate nell'inverno) e per qualità (scarse e rosso-pallide).

I disturbi della paziente risalgono, a suo dire, all'età di dodici anni. La paziente ricorda di avere avuto in quell'epoca per circa due settimane, ittero e disturbi intestinali con scarsa febbre; *già d'allora il medico che l'aveva in cura riscontrò un modico ma evidente tumore di milza*. In seguito, ad intervalli più o meno lunghi, ebbe a soffrire di dolori alla regione epigastrica, talora abbastanza intensi, che duravano delle ore e qualche volta anche mezza giornata e s'irradiavano al dorso, prevalentemente a sinistra In queste occasioni la paziente aveva scarse elevazioni termiche ed emetteva urine piuttosto cariche, di colorito giallo-rossastro per circa 2 giorni; nè la malata nè i famigliari si sono mai accorti che esistesse ittero. Non ebbe mai ad osservare feci scolorate, nè avvertì in occasione delle crisi dolorose prurito cutaneo od altri disturbi. Per queste sofferenze periodiche, che si accompagnarono presto a spiccata debolezza generale ed anemia, la paziente spesso non poteva attendere ai lavori di campagna, come gli altri famigliari, benchè si sforzasse, appena si attenuavano i disturbi, di riprendere le sue abituali occupazioni. Circa due anni fa ebbe una crisi dolorosa molto più violenta delle altre, localizzata come sempre all'epigastrio ed accompagnata da vomito acquoso verdastro: tale crisi durò circa due giorni e le urine emesse in questo periodo furono piuttosto scarse e molto più scure. La paziente si riebbe dopo qualche settimana ma non fu più capace di dedicarsi a lavori di campagna per la debolezza e per il deperimento sempre più accentuato. Negli ultimi mesi, negli intervalli tra le crisi dolorose epigastriche, insorgevano spesso dolori in relazione con i pasti e che si accompagnavano, specialmente dopo certi cibi più pesanti, con disturbi a tipo diarroico, talora invece con ostinata stipsi. Persistendo, nonostante le varie cure praticate, la grave astenia e le dolorose crisi epigastriche più o meno ravvicinate, la paziente, dopo essere stata in letto per alcune settimane, con modiche ed irregolari elevazioni termiche, entra nel nostro reparto.

Esame obbiettivo: Condizioni generali depresse, sensorio integro, stato di nutrizione molto scaduto, pannicolo adiposo scarsissimo. Spicca la *pigmentazione bruna della cute*, più accentuata nelle parti scoperte e nella faccia, con chiazze irregolari e sfumate alla fronte: *lieve ittero delle sclere*. Non esistono edemi nè esantemi. Le mucose appaiono molto pallide; però alle labbra e alle guancie esistono ombrature irregolari. Lingua detersa, nulla al faringe. Il respiro è regolare, la temperatura normale (36°,8); il polso è frequente ed a pressione molto bassa (Mx 115, Mn 65, Pachon). Micropoliadenopatia, più accentuata alle regioni latero-cervicali; pupille uguali e bene reagenti alla luce e all'accomodazione. La *facies* della paziente presenta di caratteristico, oltre alla spiccata pigmentazione bruna, un *occhio lucente e leggermente sporgente con ampia rima palpebrale, che ricorda molto quello di una basedowiana*. Lo sviluppo somatico appare abbastanza regolare ed armonico, esiste però netto predominio del tipo longilineo. Non si nota nulla di particolare all'esame dello scheletro toracico, al cranio, agli organi di locomozione, tranne una certa prevalenza in lunghezza degli arti inferiori sul resto dello scheletro.

Il *torace* è allungato, poco mobile, con apici piuttosto ristretti; l'esame dell'apparato respiratorio non presenta nulla di notevole, sia dal punto di vista clinico che radiologico.

Il *cuore* appare nei limiti fisiologici: i toni sono regolari, ma piuttosto sordi; alla punta e meglio ancora alla base è percepibile un soffio sistolico dolce, senza rinforzo del secondo tono polmonare.

L'*addome* non è aumentato di volume in toto, ma già all'ispezione l'ipocondrio sinistro appare più pieno e sporgente. Non esiste reticolo venoso visibile, non si apprezza liquido libero nella cavità addominale. La palpazione superficiale non riesce in generale dolorosa nè provoca difesa muscolare. All'ipocondrio sinistro si può esaminare con grande facilità, data la sottigliezza della parete addominale, un *grosso tumore di milza*, a contorni ben distinti, mobile con i movimenti respiratori, che giunge in basso all'ombelicale trasversa, all'interno alla linea mediana, in alto si continua sotto l'arcata costale sino a dare ottusità alla percussione della settima costola sull'ascellare media; all'esterno la grossa tumefazione si affonda nella fossa lombare, tanto che con la palpazione bimanuale si può spostare dall'indietro in avanti. La superficie sembra liscia, la consistenza è duro-elastica, il margine inferiore è arrotondato, il margine interno sottile, duro e tagliente; si apprezza lungo il contorno un'incisura sul bordo mediale. Facendo ruotare la paziente in decubito laterale destro, la tumefazione si sposta notevolmente all'interno, oltrepassa la linea mediana e giunge quasi a contatto dell'arcata costale destra. Alla palpazione discrēta non si risveglia dolore, mentre talora la tumefazione è sede, al dire della malata, di dolori spontanei.

Il *fegato* giunge in alto al quinto spazio, in basso non deborda dall'arcata costale sulla linea mammillare; la regione della cistifellea non è dolente alla pressione. Si risveglia invece dolore con la pressione alla regione epigastrica, verso la metà della linea xifo-ombelicale, ed anche alla regione lombare sinistra.

L'esame delle logge renali e dell'apparato genitale risulta negativo.

Nulla di notevole si riscontra all'esame del sistema nervoso.

La paziente viene sottoposta nei primi giorni di degenza a molte ricerche che vengono qui riassunte:

L'*esame radiologico del tubo digerente* non mostra che una esagerata motilità gastrica con tendenza agli spasmi, specie lungo il colon trasverso.

L'*esame radiografico del cranio* dimostra l'assenza di malformazioni scheletriche (asimmetrie, turricefalia, strettezza dei mascellari, ecc.).

L'*esame dell'orina* dimostra tracce indosabili di albumina, assenza di zucchero, presenza di *urobilina* (++) in notevole quantità; riesce negativa la ricerca dei pigmenti e dei sali biliari. Nel sedimento, nulla di importante.

Esame del sangue: Emazie 2.000.000; globuli bianchi 6.200; emoglobina 44 %; valore globulare 1,10. Nello striscio colorato (May-Grünwald-Giemsa), spiccata anisocitosi con prevalente microcitosi (spostamento a sinistra della formula eritro-cito-metrica del Gamna), evidente poichilocitosi, discreto numero di eritrociti a palla ipercromici, macrociti ortocromatici, numerose emazie policromatofile, rarissimi mielociti. Colla colorazione vitale (Brillantcresylblau), notevole quantità di emazie con sostanza granulo-filamentosa.

Formula leucocitaria: polinucleari nutr. 68 %, eosinofili 1 %, linfociti 26 %, mononucleari 2 %, mielociti 3 %.

Tempo d'emorragia: 1,50''.

Tempo di coagulazione: 7', normale retrazione del coagulo.

R. W. nel sangue negativa.

Reazione di Hijmans van den Bergh nel siero di sangue: diretta negativa, *indiretta* positiva.

Resistenza globulare: minima 0,65, massima 0,38.

Cutireazione di Von Pirquet: negativa.

Intradermoreazione con liquido di echinococco: legg. positiva (alone di arrossamento con modica infiltrazione e dolentia alla pressione); controllo negativo.

L'*esame delle feci*, che appaiono *molto colorate*, riesce negativo per uova di parassiti.

Esame oftalmoscopico: mezzi trasparenti normali, *fundus* normale, *visus* 10/10.

Si stabilisce che *il sangue della paziente appartiene al gruppo terzo* (3°).

Decorso: La paziente rimane in Ospedale 8 giorni e viene poi dimessa perchè i parenti non accettano l'intervento chirurgico, da noi proposto, in base alla diagnosi di *ittero emolitico costituzionale congenito* che scaturiva dai rilievi anamnestici e clinici e dalle ricerche ematologiche e biochimiche. Nei primi giorni di degenza non si rilevano disturbi molto notevoli all'infuori di una grande astenia e di una discreta e non costante dolentia alla milza ed alla regione epigastrica. L'urobilinuria è costante e accentuata (++), l'ittero piuttosto lieve e rilevabile (data la colorazione bruna della cute) soprattutto alle sclere; mai febbre. In quinta nottata, insorge una crisi dolorosa all'epigastrio, con irradiazioni al dorso, a sinistra; scarsa febbre (37°,4) di breve durata, senza aumento apprezzabile dell'ittero e dell'urobilina.

Uscita dall'Ospedale il 14 maggio, la paziente vi rientrò il 5 giugno per farsi operare, avvilita per la persistenza di uno stato che la rendeva inabile a qualsiasi lavoro e di peso alla famiglia. Le sue condizioni obiettive non erano cambiate; lo stesso tumore splenico, anemia spiccata, lieve ittero con costante urobilinuria. Qualche piccola crisi dolorosa all'epigastrio si ebbe nei giorni successivi, accompagnata da disturbi intestinali sotto forma di stipsi, più di rado con fenomeni diarroici.

Avendo stabilito di praticare la splenectomia, si ritenne opportuno di rialzare le forze della paziente, fortemente anemizzata e depressa, con due *trasfusioni di sangue*, di cui la prima venne eseguita il 14 giugno (250 cmc.), approfittando, in mancanza di sangue omologo, di un donatore universale (medico cur.). L'operazione venne sopportata senza inconvenienti dalla paziente che avvertì solo un leggero malessere e un passeggero senso di costrizione alla regione epigastrica. Non seguì aumento dell'ittero nè dell'urobilinuria; la temperatura presentò solo una elevazione di qualche linea (37°,3) nel pomeriggio dello stesso giorno, come avveniva di frequente dacchè la malata era rientrata in Ospedale.

La *seconda trasfusione*, più abbondante (circa 400 cmc.), fu eseguita il 19 giugno, alla vigilia dell'atto operativo col medesimo donatore e fu sopportata anche meglio della

prima, ma provocò nel pomeriggio un rialzo termico (38°,7) che persistette anche nei due giorni successivi: non si notò però nessuna variazione a carico dei sintomi presentati dalla malata (ittero, urobilinuria, ecc.).

Operazione: 20 giugno (prof. Caravani). Narcosi eterea regolare. Taglio sottocostale sinistro molto ampio. Milza enorme difficilmente estrinsecabile; liberazione del polo inferiore, sezionando tra legature aderenze col mesocolon trasverso. Emostasi accurata e sezione del peduncolo, previo passaggio al di sotto di esso col Deschamps di due grossi fili di seta. Legatura dei vasi polari superiori e sezione del legamento freno-splenico. Sutura a strati della parete dopo avere accertato l'assenza di milze accessorie.

All'esplorazione diretta, praticata durante l'atto operatorio, il fegato appare del tutto normale per volume, forma, superfice, colore, consistenza; con la palpazione si esclude la presenza di calcoli o sabbia biliare nella vescichetta, che è rigonfia di bile ed ha un aspetto perfettamente normale.

Decorso post-operatorio regolare: persistenza però della febbre (38°,2-38°,4) già insorta il giorno precedente, dopo la seconda trasfusione. All'esame delle urine, 24 ore dopo l'intervento, si nota solo lieve albuminuria con scarso numero di leucociti e la solita urobilinuria; sono assenti, come di consueto, i pigmenti ed i sali biliari. Nel pomeriggio della 4ª giornata, quando la temperatura si è ridotta a poche linee e le condizioni generali appaiono già migliorate, la paziente è presa da una violenta crisi dolorosa alla regione mediana epigastrica con stato di choc, ansia, notevole bradicardia (52): con iniezioni di bellafolina e adrenalina, il dolore si attenua e le condizioni migliorano tanto che la paziente, l'indomani, si è completamente rimessa. Non si rileva nè aumento dell'ittero (che anzi è già molto attenuato) nè dell'urobilinuria; la temperatura non ha oltrepassato 37°,3. Le condizioni rimangono buone nei giorni successivi; la crisi dolorosa non si ripete. *Già al 6° giorno si può accertare la completa scomparsa della leggera tinta itterica (sclere perfettamente chiare) e dell'urobilinuria.* La persistenza di una leggera temperatura sub-febbrile viene messa in rapporto con la suppurazione di 2-3 punti del sottocutaneo e col ristagno di una piccola raccolta, alla quale si dà esito riaprendo un breve tratto della ferita operatoria.

Il *2 luglio* le condizioni generali della paziente sono oltremodo soddisfacenti: il suo aspetto è molto migliorato e le sue forze già discrete. All'esame del sangue si trova: globuli rossi 3.200.000, globuli bianchi 8.200, emoglob. 46 %, val. gl. 0,71. *Nessuna traccia d'ittero alle sclere e di urobilina nelle urine.*

Il *7 luglio* viene ripetuto l'esame del sangue e dell'urina: nel sangue si nota solo una variazione dei leucociti che sono 7400 (neutrofili 67 %, eosinofili 1 %, linfociti 22 %, forme pass. 3, mononucleari 7 %), l'esame dell'urina è completamente negativo (*assenza di urobilina*). Nello striscio colorato si rileva discreto grado di anisocitosi con prevalenza di microciti, assenza di forme atipiche sia della serie rossa che della serie bianca, solo scarso numero di emazie policromatofile; con la colorazione vitale, discreto numero di emazie granulose. Resistenza glob.: resistenza minima 0,58, resistenza mass. 0,40; tempo d'emorragia 1,55'', tempo di coagulazione 6,50''.

Quando la paziente il 21 luglio viene dimessa dall'Ospedale le sue condizioni sono ancora migliorate: essa si nutre abbondantemente, ha acquistato le forze ed è aumentata di peso; *non esiste nessun accenno alla tinta itterica e le urine sono normali. Il successo della splenectomia, dal punto di vista clinico, appare quindi rapido e completo.*

Abbiamo tenuto la nostra paziente, anche dopo l'uscita dall'Ospedale, sotto diligente osservazione, praticando periodicamente accurati controlli sia con esami clinici sia con ricerche ematologiche. Ecco il reperto di alcuni controlli:

24 *agosto*: condizioni generali buone, aumento di peso (4 Kg.), pressione art. (Pachon): Mx. = 120 - Mn. = 70. *Nessuna traccia di tinta itterica alle sclere.* Ha sofferto duetre crisi dolorose epigastriche dopo i pasti, più brevi e attenuate in confronto di quelle precedenti all'atto operativo. L'esame delle urine è negativo (*assenza di urobilina*). Resistenza glob. mass. 0,40, minima 0,62. Emazie 4.000.000; globuli bianchi 6.500, emogl. 80 %. Val. glob. = 1. Nello striscio colorato: modica anisocitosi con prevalente microcitosi (microciti a palla ipercromici), scarsi reticolociti.

9 *novembre*: condizioni generali sempre buone; nulla di notevole all'esame degli organi interni. Non ha sofferto più di crisi dolorose vere e proprie, ma solo di qualche disturbo epigastrico poco accentuato e non caratteristico. Funzioni intestinali abbastanza regolari; mai ittero, urine apparentemente normali. Peso ancora aumentato (Kg. 7), benchè la paziente, molto povera, non possa concedersi particolari riguardi nell'alimenta-

zione. *Sclerotiche perfettamente chiare*: persiste il solito colorito bruno con lieve esoftalmo ed occhio lucido. Nulla di notevole all'esame dell'urina, *l'urobilina è assente*.

Esame sangue: globuli rossi 3.450.000, glob. bianchi 6.700, emogl. 70 %, val. glob. 1,01. Nello striscio colorato si nota solo la persistenza della *microcitosi con rarissime emazie granulose* (colorazione vitale). La reazione di Van den Bergh nel siero di sangue è negativa, tanto la diretta quanto la indiretta. *Res. globulare*: mass. 0,38, minima 0,60.

Questo stesso soddisfacente reperto, sia dal punto di vista clinico che ematologico, viene riscontrato ai primi di febbraio a quasi 8 mesi di distanza dall'atto operativo.

Esame della milza. — Caratteri macroscopici: La milza asportata, dopo lo svuotamento di buona parte del sangue di cui è ricchissima, pesa ancora gr. 1600. Essa appare di colorito scuro-lavagna, di forma approssimativamente conservata, ma con polo superiore allargato e foggiato a cupola, sullo stampo della concavità diaframmatica. I suoi diametri sono i seguenti: sup. inf. = cm. 24, ant. post. = cm. 13, medio-laterale = cm. 7. La capsula è pochissimo ispessita, trasparente con piccole zone grigie meno sporgenti. La consistenza è piuttosto dura, i grossi vasi dell'ilo sono di aspetto normale. La superficie di taglio è di colore rosso scuro, liscia ed uniforme. Non si nota ispessimento della trama di sostegno, nè segni d'infarti recenti od antichi; i follicoli non sono visibili.

L'*esame microscopico* di alcuni frammenti dell'organo, per il quale abbiamo potuto valerci della particolare competenza, in questo campo di studi, del prof. Nazari, ci ha permesso di fare dei rilievi istopatologici, che vengono qui riassunti:

Capsula fibrosa di aspetto e di spessore normale, lieve ispessimento fibroso delle trabecole, alcune delle quali con metamorfosi ialina e con le caratteristiche *alterazioni necrotiche, emosiderotiche* e *calcifiche descritte da Gamna;* atrofia dei follicoli malpighiani e degli elementi della polpa, nella quale prevalgono gli elementi del reticolo, alcuni dei quali con pigmentazione emosiderinica. In alcuni punti della polpa, che appare in genere intensamente congesta, si notano ectasie vasali che danno l'aspetto angiomatoso, quale si riscontra in molti tumori cronici di milza, specie in quello da malaria (Nazari).

Da quanto abbiamo esposto risulta abbastanza chiaramente che nello studio del quadro morboso presentato dalla nostra paziente non era certo il problema della diagnosi generica quello che poteva presentare, ad indagini cliniche ed ematologiche espletate, particolari difficoltà da risolvere.

La definizione di *ittero emolitico primitivo splenomegalico* scaturiva dal criterio anamnestico dell'inizio delle manifestazioni morbose nell'età infantile, dall'insieme dei sintomi rilevati all'esame obbiettivo, dagli elementi messi in evidenza dalle ricerche biochimiche ed ematologiche: quadro dunque completo, facilmente riportabile, dal punto di vista nosologico, al tipo congenito (Minkowki-Chauffard) dell'ittero emolitico, senza bisogno di oziose discussioni differenziali. Vi sono tuttavia alcuni elementi che meritano di essere particolarmente considerati: *lo stato dei famigliari* ed alcune *speciali note discriniche* presentate dalla paziente.

Per quanto riguarda il primo punto, dobbiamo affrettarci a dichiarare che, mentre mancava qualsiasi indizio anamnestico di tara famigliare ereditaria, nessun sintomo di costituzione emolitica era possibile mettere in evidenza nella madre, nelle sorelle e fratelli e nei nipoti della malata.

In assenza di sintomi clinici (anemia, subittero, tumore di milza, ecc.) abbiamo, infatti, voluto praticare in parecchi (5) famigliari delle ricerche ematologiche, che però sono riuscite egualmente negative (assenza di microcitosi, di fragilità globulare). In breve, mentre tutti i famigliari erano stati sempre bene ed avevano sopportato gravosi lavori di campagna senza apprezzabili disturbi. secondo la voce comune aveva fatto eccezione la nostra paziente che sin da piccola era apparsa malaticcia e a dodici anni aveva presentato, in occasione di un'affezione intercorrente, le prime manifestazioni del quadro ittero-emolitico. Ora se, tenendo conto dell'epoca d'insor-

genza e del decorso, tale sindrome può senza difficoltà essere definita come *ittero emolitico congenito, non appare per altro* nè sufficientemente fondato nè dimostrabile *il suo carattere famigliare*. A noi sembra che dovrebbe parlarsi in questo caso più precisamente di *forma costituzionale sporadica*, riportando la sindrome osservata a quel gruppo, già distinto da Türk, in cui l'affezione non è propriamente ereditaria e famigliare, ma si sviluppa per effetto di una speciale predisposizione organica individuale in persone che spesso presentano una costituzione ipoplastico-linfatica. Siamo indotti a questa interpretazione da due considerazioni: 1) non possiamo ascrivere il nostro caso, per quanto abbiamo già detto, alle forme famigliari come non potremmo riportarlo per l'inizio, il decorso e per le note ematologiche (fragilità globulare spiccata) a quelle sindromi emolitiche sporadiche con resistenza globulare normale per le quali Greppi ebbe a proporre di riservare il termine di splenomegalie emolitiche; 2) nella nostra malata possiamo mettere in rilievo altre note patologiche d'origine costituzionale, cioè *sintomi riferibili ad una disfunzione pluriglandolare endocrina*, con evidente interessamento dell'*ovaia*, della *tiroide* e del *surrene*. Ricordiamo brevemente questi sintomi.

La *disfunzione ovarica* (*ipogenitalismo*), oltre che dallo scarso sviluppo dei caratteri sessuali, dall'eccessiva lunghezza degli arti inferiori in confronto del resto del corpo, è testimoniata dall'inizio molto ritardato del ciclo mestruale (18 anni), che poi, a dire della paziente, non è stato mai regolare nè per ritmo, nè per qualità. Per quel che riguarda la funzione tiroidea, abbiamo già di proposito ricordato come la faccia della malata, con l'occhio lucido sporgente dall'ampia rima palpebrale, l'accentuata emotività, l'instabilità del sistema neuro-vegetativo, anche in assenza di un gozzo palpabile, deponessero per l'*esistenza di uno stato d'ipertiroidismo*, primitivo o secondario alla disfunzione ovarica, della quale è nota, anche per ricerche sperimentali (Marañon), l'influenza predisponente ai fenomeni d'ipertiroidismo.

Un altro segno, oltre quelli già citati, colpiva l'osservatore che esaminasse la nostra paziente: una *melanodermia* non riferibile a prolungata esposizione al sole (la malata non lavorava da molto tempo) nè a cause medicamentose (arsenico, preparati d'argento), più spiccata nelle parti esposte alla luce (faccia, mani), ma diffusa anche per tutto il corpo. Questa abnorme pigmentazione bruna, quando anche si volessero in parte attribuire alla sindrome emolitico-anemica altre importanti manifestazioni proprie delle sindromi addisoniane, quali la grave astenia muscolare, l'ipotensione cardiovascolare e i disturbi gastro-intestinali, faceva apparire come molto fondato, in presenza di segni d'iperfunzione tiroidea, uno stato d'*insufficienza surrenale*, sapendosi che ipertiroidismo e iposurrenalismo sono due fenomeni costituzionalmente associati (Castellino, Pende).

In breve, nella nostra paziente era nettamente dimostrabile una *sindrome discrinica pluriglandolare, in cui sintomi attenuati d'ipovarismo si associavano a fenomeni d'ipertiroidismo e d'iposurrenalismo;* non escludiamo che potessero esistere disfunzioni più lievi e latenti d'altre ghiandole, specie dell'ipofisi.

Tale sindrome, non rispondente ad un tipo clinico ben definibile e caratterizzata sopratutto da uno squilibrio endocrino pluriglandolare, senza

possibilità d'isolare un complesso sintomatico proprio di una sola ghiandola, può considerarsi, secondo le vedute di Pende, come l'espressione di una *incoordinazione del sistema endocrino, come una endocrino-aritmia* (Pende); per quanto riguarda poi l'insorgenza, tenendo conto della grande frequenza con cui tali sindromi si manifestano nei periodi critici della vita della donna (pubertà, climaterio), potremmo con ogni verosimiglianza riportarla alla abnorme crisi puberale della nostra malata, se non risultasse dai dati anamnestici che, per quanto concerne le manifestazioni dell'iposurrenalismo, la melanodermia almeno preesisteva certamente a tale epoca.

D'altra parte rimane sempre da rispondere al quesito: *quali rapporti intercorrono tra la sindrome endocrino-aritmica ed il quadro anemico-emolitico? Si tratta di fenomeni indipendenti o di manifestazioni coordinate,* sviluppatesi *parallelamente* come espressioni diverse di una abnorme costituzione morbosa?

A noi non sembra dubbio che la sindrome emolitica, la quale cominciò a dare manifesti segni già a 12 anni, preesistesse alla complessa discrinia e perciò abbia potuto influire sfavorevolmente sullo sviluppo puberale della fanciulla, provocando per il contraccolpo sopra altre sezioni del sistema endocrino, un perturbamento capace, come si è detto, di condurre ad una sindrome pluriglandolare di aritmia endocrina: ipotesi che potrebbe trovare appoggio nel fatto che in alcune forme di morbo di Banti, in splenomegalie primitive e secondarie, in casi cioè di notevole alterazione splenica, sono stati talora osservati sintomi pluriglandolari con infantilismo, riferibili sopratutto a ipogenitalismo ed ipertiroidismo (Pende, Apert). Ma non bisogna dimenticare che in questi soggetti il sistema endocrino-simpatico è congenitamente fragile e labile e quindi maggiormente disposto a risentire l'azione di tutte le cause distrofizzanti: i segni d'iposurrenalismo presenti sin dall'infanzia nella nostra paziente ne sono una evidente riprova.

In conclusione, pur ammettendo come fattore indiretto una sfavorevole influenza della sindrome emolitica sulla crisi puberale della paziente, *siamo indotti a ritenere che la sindrome pluriglandolare abbia il suo principale fondamento in una abnorme labilità congenita del sistema endocrino-simpatico* e rappresenti quindi, *parallelamente* alla primitiva sindrome ittero-emolitica, una manifestazione dell'abnorme e morbosa costituzione della paziente.

Queste considerazioni, convalidate dall'assenza di ogni indizio di tara ereditaria famigliare, potrebbero accordarsi col concetto già espresso sulla natura della sindrome emolitica, nella quale a noi sembra di ravvisare, piuttosto che un caso d'ittero emolitico famigliare, una *forma costituzionale sporadica*. Quanto alle cause prime di questa abnorme costituzione morbosa, nulla di preciso ci è possibile dire, non essendo dimostrabile l'eredo-lues e mancando ogni elemento per ammettere altra base distrofica di natura tossica o infettiva.

*
* *

Stabilito il tipo della sindrome ittero-emolitica presentata dalla nostra paziente, passiamone brevemente in rassegna alcune manifestazioni degne di particolare interesse. Constatiamo intanto il decorso abbastanza tipico del processo morboso, relativamente benigno nell'infanzia, aggravatosi dopo i

20 anni per le crisi emolitiche, l'anemia e le crisi dolorose epigastriche sino a raggiungere, verso i 30 anni, uno stato di grave malattia.

L'*ittero*, manifestazione variabile e di solito oscillante coll'entità della emolisi, è rimasto sempre lieve e poco evidente nella nostra malata dopo la prima apparizione fatta a 12 anni; come risulta dai dati clinici e di laboratorio già da noi riferiti (assenza di segni d'intossicazione biliare, feci ipercolorate, urine acoluriche con presenza di urobilina, iperbilirubinemia a diazoreazione indiretta, ecc.), esso ha presentato sempre i caratteri propri dell'ittero da iperproduzione di natura extraepatica o ittero dinamico. A parte ogni discussione sull'origine della bilirubina e sul meccanismo di produzione dell'ittero, problemi ancora controversi, allo studio dei quali la scuola di Micheli ha portato anche di recente importanti contributi, rileviamo che la leggerezza dell'ittero sembrerebbe in contrasto con l'entità della emolisi, che per la frequenza della crisi dolorose e per il notevole grado dell'anemia, doveva essere piuttosto accentuata nella nostra paziente, se non si sapesse che non esiste sempre un parallelismo tra entità della emolisi e grado dell'ittero (Micheli) e che l'ittero può persino essere abbastanza accentuato quando l'emolisi è lieve. Mentre tale fenomeno da coloro che nell'I. E. ammettono l'origine anepatocellulare della bile (sist. reticoloendoteliale di Aschoff) con secondaria modificazione (?) ed escrezione da parte del fegato si è voluto talora interpretare come espressione di una insufficienza o alterata funzione di quest'organo (Micheli), la leggerezza dell'ittero potrebbe trovare nel nostro caso una soddisfacente spiegazione nella perfetta funzionalità del fegato e nella completa eliminazione attraverso le vie biliari dell'aumentata produzione di bilirubina. Abbiamo infatti già riferito che alla diretta esplorazione, praticata in occasione dello intervento, il fegato ci apparve del tutto normale e che anche alla palpazione della vescichetta e delle vie biliari nessuna alterazione degna di nota si potè mettere in rilievo. Questo reperto ci porta a discutere la patogenesi di altre manifestazioni morbose proprie dell'affezione e che anche nella storia della nostra malata hanno avuto una importanza non trascurabile: alludiamo alle *crisi dolorose epigastriche*. Si è già detto, a questo proposito, che non abbiamo potuto mettere in evidenza, nella nostra malata nessuno di quegli elementi (presenza di sabbia biliare, di calcoli pigmentari, segni di colecistite, ecc.) che la gran maggioranza degli AA., da Chauffard in poi, pone a base delle crisi dolorose epigastriche dell'ittero emolitico. Naturalmente questo reperto negativo al momento dell'atto operatorio non dimostra che concrezioni o calcoli pigmentari fossero mancati anche in passato: si potrebbe anzi pensare che con le crisi dolorose si fosse verificata l'espulsione di queste eventuali concrezioni, benchè non si possa affermare che le sofferenze della paziente per la sede e per l'irradiazione dei dolori, presentassero il tipo abituale delle crisi vescicolari. In verità, nel periodo che precedette l'intervento, non avemmo occasione di assistere ad attacchi dolorosi caratteristici, ma piuttosto a sofferenze epigastriche intermittenti più riferibili, se mai, per la sede e per il corteo sintomatico, a crisi emolitiche con risentimento congestivo della milza, che a manifestazioni della zona epato-cistica.

Non bisogna d'altra parte dimenticare, a nostro avviso, quelle particolari note costituzionali d'iposurrenalismo con distonia del sistema nervoso vegetativo, di cui anche l'esame radiologico del tubo digerente aveva messo in evidenza i segni (ipermotilità gastrica, tendenza agli spasmi, ecc.).

Che questo fattore non fosse trascurabile nella nostrta paziente è dimostrato da quanto avemmo campo di osservare nella 4ª giornata dopo la splenectomia. Assistemmo allora all'insorgenza brusca di una atroce crisi dolorosa epigastrica, con bradicardia e stato di choc, che non appariva spiegabile con le normali condizioni obbiettive dell'addome, nè riferibile alla regione epatocistica. D'altronde anche l'ipotesi di una crisi emolitica *dopo la splenectomia* era dimostrata insussistente dal fatto che l'ittero, quasi scomparso, non accennò ad accentuarsi, mentre nelle urine l'urobilina diminuì invece di aumentare (assenza di segni d'ipermolisi). Tale crisi dolorosa, che si attenuò molto con il trattamento *bellafolina-adrenalina,* scomparve dopo qualche ora senza che si potesse mettere in evidenza un qualsiasi fattore patogenetico, all'infuori dello stato distonico neurovegetativo iposurrenalico. *Saremmo, in conclusione, disposti ad ammettere che le sofferenze della nostra paziente fossero in relazione specialmente con le crisi emolitiche e con il risentimento congestivo splenico e trovassero un fattore predisponente e sopratutto una ragione di grado nell'abnorme terreno costituzionale (iposurrenalismo a forma nervosa o solare) della nostra malata.*

La quale, se con l'ablazione della milza ha potuto eliminare la causa principale della sindrome emolitica e migliorare notevolmente le condizioni generali, non si è liberata però delle sue note discriniche; ciò che spiega come la paziente, clinicamente guarita della sindrome emolitica anemica, abbia talora disturbi all'addome affatto caratteristici, di natura funzionale, bene riferibili a distonia del sistema neurovegetativo.

Per quanto riguarda il *problema terapeutico*, si comprende facilmente come nel nostro caso, data la lunga durata delle sofferenze e la gravità assunta dal processo morboso, non vi fossero altre soluzioni da adottare all'infuori della splenectomia, molto più che si consiglia oggi con insistenza d'intervenire precocemente. Dobbiamo peraltro ricordare, a questo proposito, che da qualche A. (Alessandri) si è tentato recentemente (1928) di sostituire alla splenectomia, operazione sempre grave e d'esito talora molto incerto per lo stato del paziente o per le difficoltà operatorie, un intervento molto più lieve e rapido, cioè la *legatura dell'arteria splenica*, sperando di ottenere, attraverso l'atrofia dell'organo, la soppressione della sua esaltata attività morbosa. Tale intervento, praticato sinora poche volte, (Alessandri, Durante) con risultati favorevoli, ma sempre molto inferiori alla splenectomia, non appariva indicato nel nostro caso, dato l'enorme tumore splenico: in casi del genere la legatura dell'arteria splenica determina più facilmente la necrosi acuta del parenchima, spesso mortale, che la sua lenta atrofia (Valdoni). D'altronde, a parte le condizioni generali della malata. l'intervento radicale appariva possibile giacchè se la milza nel decubito laterale destro veniva a spostarsi ampiamente, oltrepassando di molto la linea mediana, aderenze molto notevoli, sopratutto col diaframma, non dovevano esistere. Difficoltà quindi per l'intervento radicale, se esistevano, bisognava trovarle piuttosto nelle gravi condizioni della paziente, che non apparivano sotto questo aspetto troppo rassicuranti. La decisione da noi adottata di ovviare a questo inconveniente mediante trasfusioni, corrisponde, come è noto, ad un concetto che è condiviso oggi da molti AA. Non è detto, d'altra parte, che la trasfusione in questi casi ed in genere nelle anemie emolitiche, anche quando venga attuata nelle migliori condizioni e coll'osservanza perfetta delle norme stabilite, riesca sempre bene tollerata dal paziente · gravi inconvenienti (Greppi, Dawson of Penn,

Marchiafava) sono stati talora osservati dopo trasfusioni praticate prima dell'estirpazione della milza, il che ha fatto giustamente attribuire all'intervento dannoso di questo organo siffatte manifestazioni morbose, non più verificatesi nelle trasfusioni successive alla splenectomia (Greppi, Marchiafava).

Nella nostra malata, date le condizioni molto gravi dello stato generale, si praticarono, secondo il procedimento già adottato in simili casi da altri AA. (Bastianelli, Weil e Irsch-Wall, Courty e Renard, Semenza, ecc.), due trasfusioni di complessivi 650 c.c. di sangue, presi da un donatore universale (5 giorni avanti e alla vigilia dell'intervento), senza che avesse a rilevarsi altro disturbo all'infuori di un aumento della temperatura verificatosi dopo la 2ª trasfusione. Secondo l'impressione da noi ricevuta, la paziente ebbe a ritrarre grande vantaggio, mostrando un miglioramento notevole della stato generale che le permise di sopportare l'atto operativo molto bene, senza nostre preoccupazioni. Sembrerebbe quindi molto indicata questa pratica nei casi in cui lo stato generale sia seriamente compromesso, pur tenendo presenti le riserve circa l'esito non sempre fortunato di questo procedimento (Dawson of Penn).

Quali sono i risultati immediati e tardivi ottenuti nella nostra paziente con la splenectomia?

Abbiamo già accennato alla violenta crisi dolorosa epigastrica insorta in 4ª giornata, per il suo corteo sintomatico non riferibile, a nostro avviso, nè ad una crisi emolitica nè ad una colica epato-vescicolare, ma interpretabile piuttosto come una crisi solare iposurrenalica, anche per il beneficio risentito in confronto del trattamento bellafolina-adrenalina. A parte questo episodio, noi abbiamo assistito alla scomparsa, nel giro di pochi giorni, dei principali fenomeni che caratterizzavano clinicamente la sindrome morbosa: in 6ª *giornata infatti la nostra paziente non presentava più ittero e nell'urina non era più dimostrabile la presenza dell'urobilina.* Il miglioramento dello stato generale fu rapido, così l'aumento dei globuli rossi che in 12ª giornata raggiunsero i 3.200.000 Come Antonelli, non potemmo notare dopo la splenectomia, un aumento molto spiccato di globuli bianchi, quale risulta dalle osservazioni della maggioranza degli AA., mentre fu evidente l'aumento relativo dei mononucleari (dal 2 % al 7 %). Di pari passo col miglioramento generale si notò un progressivo attenuarsi del quadro anemico nel senso che, oltre all'aumento dei globuli rossi, si verificò una diminuzione evidente degli elementi policromatici e dei reticolociti, che però scomparvero quasi del tutto solo circa 6 mesi dopo l'atto operativo.

Speciale menzione merita *il comportamento della resistenza globulare e della aniso-microcitosi.* Dobbiamo infatti segnalare che nei controlli eseguiti nei primi mesi dopo la splenectomia, la resistenza globulare minima risultò oscillante ma sempre notevolmente diminuita (0,58-0,62), non molto diversa in sostanza dal grado constatato prima dell'intervento, mentre le manifestazioni della sindrome emolitica erano completamente scomparse. Dopo circa 5 mesi (novembre 1932) la resistenza minima era sempre bassa ma migliorata, e l'aniso-microcitosi bene evidente, benchè anch'essa notevolmente attenuata. *In conclusione, a circa 8 mesi dalla splenectomia* (febbraio 1933), *quando cioè la paziente poteva considerarsi da tempo clinicamente guarita, persistevano dal punto di vista ematologico una diminuzione della resistenza globulare minima* (0,60) *ed una modica ma evidente microcitosi con rare emazie granulo-*

filamentose: non erano più rilevabili invece nè la policromatofilia nè la poichilocitosi.

A questo reperto, analogo a quello riscontrato da altri AA. (Pemberton, I. V. Baros, Henschen, Naegeli, Durante, ecc.), viene attribuita una notevole importanza da coloro che sostengono l'indipendenza delle alterazioni ematologiche dalla morbosa attività splenica. Se infatti la milza, oltre che dell'esagerata emolisi, fosse responsabile indiretta anche di queste anomalie dei globuli rossi, non si comprenderebbe, secondo questi AA., perchè dopo la splenectomia scompaiano abbastanza rapidamente tutti gli altri sintomi della malattia, mentre persistono invece nella maggioranza dei casi la diminuzione della resistenza globulare e la microcitosi. Secondo Naegeli, la diminuzione della resistenza globulare e la microcitosi (che meglio dovrebbe chiamarsi *microplania* (Günther) perchè in realtà tali elementi per la forma a palla hanno un volume eguale o maggiore alle emazie normali) sarebbero l'espressione di una *primitiva anomalia costituzionale dei globuli rossi* e rappresenterebbero il fondamento dell'affezione, mentre per Micheli e per la maggioranza degli AA. italiani tali anomalie (specialmente la microcitosi) sarebbero da attribuirsi all'*imperfetta* funzione riparatrice degli organi emopoietici, consecutiva alla *primitiva attività morbosa iperemolitica del sistema R. E. in genere e della milza in specie,* come, del resto, può osservarsi (Gamna) anche all'infuori dell'ittero emolitico, (lues, endocardite lenta, sepsi, ecc.): la persistenza talora solo temporanea e ad ogni modo attenuata della microcitosi e della fragilità globulare dopo la splenectomia, secondo questa concezione, sarebbe spiegabile, meglio che coll'ammettere una primitiva malformazione costituzionale delle emazie, coll'influenza dannosa esercitata, all'infuori della milza, dalle altre sezioni del sistema reticolo-endoteliale.

Vi sono nel nostro caso elementi per chiarire, sotto questo duplice punto di vista, l'origine della sindrome morbosa?

Senza intendimento di trarne delle conclusioni, manifestiamo l'opinione che l'associazione di anomalie ematologiche con uno stato d'iposurrenalismo costituzionale, riscontrata nella nostra malata, potrebbe farci propendere, *qualora non fosse il risultato di una semplice coincidenza,* per il concetto di una primitiva anomalia ematica, sapendosi da recenti ricerche (Catel) che gli ormoni corticosurrenali hanno anche una notevole influenza sull'ematopoiesi, tanto che qualche A. (Stephan) ha persino invocato l'intervento di una insufficienza cortico-surrenale costituzionale nella patogenesi dell'anemia perniciosa (Pende).

*
* *

Brevi considerazioni ci rimangono da fare sul reperto istopatologico della milza, nella quale è sopratutto da rilevarsi la notevole congestione della polpa, ragione principale della imponente tumefazione dell'organo, la notevole riduzione dei follicoli malpighiani, e l'accumulo di pigmento emosiderinico in alcune cellule del reticolo.

Qualche particolare accenno meritano anche, benchè non direttamente legate con l'ittero emolitico, le già segnalate *alterazioni sclerosiderotiche,* che corrispondono alle *formazioni (o noduli) già largamente studiate e descritte da Gamna.* Come è noto, questo A. descrisse tali formazioni più o meno diffuse della polpa splenica come reperto anatomo-patologico di « una forma

di splenomegalia cronica che nelle sue manifestazioni cliniche appare come primitiva e che si svolge con decorso lentissimo, accompagnato da uno scarso e non costante nè caratteristico contorno di sintomi tra cui i più salienti sono: emorragie gastro-intestinali ed un tardivo decadimento organico con anemia ». Successive osservazioni e studi, avendo messo in evidenza la presenza di tali formazioni in diversi tipi di splenomegalia, hanno reso molto dubbia la loro specificità ed acceso un dibattito assai vivace e tuttora aperto sulla loro natura e sul loro significato. Così al primitivo concetto di *splenogranuloma* e *splenomegalia siderotica* (Gamna), AA. francesi, interpretando come forme miceliali alcuni elementi caratteristici di questi noduli, non tardarono a contrapporre l'ipotesi della natura micosica delle lesioni, affermando l'esistenza di una *splenomegalia primitiva aspergillare* (Nanta e Pinoy, Weil, Gregoire e Flandrin). Anche Lusena, riprendendo questo concetto a proposito di due casi di splenomegalia tromboflebitica primitiva (Frugoni), in cui ebbe a trovare nella milza numerosi noduli tipo Gamna, invase da formazioni cespugliose più o meno dense, è giunto egualmente alla conclusione che l'ipotesi più fondata sia quella che assegna loro natura miceliale.

Come risulta da questi brevi accenni, sulla natura, sul significato e sulla importanza dei noduli di Gamna-Gandy non è stato ancora raggiunto un sufficiente accordo. Il concetto che ad ogni modo oggi sembra prevalere è che si tratti di alterazioni senza caratteri di specificità, che possono riscontrarsi perciò in diverse splenomegalie croniche, quali espressioni di processi regressivi, contraddistinti istologicamente da una peculiare trasformazione necrobiotica degli elementi connettivali perivasali con deposito di pigmento emosiderinico. Lo spiccato angiotropismo di queste formazioni e la loro presenza nella splenomegalia tromboflebitica primitiva ed in altre splenopatie croniche in cui come nei casi di Greppi, Bamatter e nostro esisteva una notevole congestione splenica, potrebbero accordarsi con l'ipotesi che queste formazioni sclerosiderotiche e le incrostazioni ferruginose perivasali siano il risultato ultimo di piccole emorragie che determinano una proliferazione ed una secondaria involuzione negli elementi connettivali perivasali.

15 febbraio 1933.

RIASSUNTO.

Dopo aver passato in rapida rivista e messo a confronto le antiche e moderne nozioni sull'ittero emolitico con le più recenti acquisizioni riguardanti le affezioni dell'apparato emolitopoietico, l'A. riferisce dettagliatamente le proprie osservazioni sopra un caso grave di *ittero emolitico congenito sporadico, notevole soprattutto per la presenza di particolari note discrimiche pluriglandolari.* Sono inoltre illustrati i risultati immediati e tardivi ottenuti con la splenectomia, alla quale seguì una rapida e completa guarigione clinica ed una regressione molto notevole, ma non totale, delle alterazioni ematologiche.

BIBLIOGRAFIA

Della amplissima bibliografia (per la quale rimandiamo alle pubblicazioni di Micheli, Antonelli e Greppi) vengono qui riportati solo i lavori citati nel testo.

1) Alessandri R. Policlinico, Sez. Prat., 1929, n. 30.

2) Antonelli G. Policlinico, Sez. Med., 1913-1932, n. 6.

3) AUBERTIN. Journal Méd. Franç., 1926, n. 7.
4) BAMATTER F. Le Sang, t. VI, n. 1, 1932.
5) BASTAI P. Minerva Med., 1932, n. 11.
6) CECONI A. Policlinico, Sez. Med., 1919, n. 5.
7) CELIBERTI A. Policlinico, Sez. Prat., 1924.
8) DAWSON. Citato da SANTY.
9) DI GUGLIELMO G. *Trattato di Med. Interna.* I. B. I., vol. I.
10) DURANTE V. Minerva Med., 1931, n. 13.
11) GAMNA G. Le sang, n. 6, 1927.
12) GANSSZLEN. Citato da SANTY.
13) GREPPI E. Policlinico, Sez Med., 1927, n. 5-6.
14) ID. Minerva Med., 1929, n. 27.
15) ID. Arch. I. B. I. 1932, fasc. IV.
16) GREPPI E., SCOTTI DOUGLAS R. Policlinico, Sez. Med., 1931, n. 11.
17) GRIVA. Arch. per le Scienze Med., 1930, vol. LIV, n. 1.
18) LECÈNE et DENIKER. Journ. de Chir., 1924, III.
19) LUSENA M. Rif. Medica, 1928, n. 48.
20) MARCHIAFAVA E. Policl., Sez. Med., 1928, 1931, n. 3.
21) MICHELI F. Minerva Medica, 1925.
22) ID. *Splenomegalie emolitiche.* Relaz. XXXV Congr. Med. Int., 1929.
23) MICHELI e DOMINICI. Minerva Med., 1932, n. 28.
24) MOLINARI TOSATTI. Policlinico, Sez. Med., 1932, n. 5.
25) MUSANTE E., Minerva Med., 1932, n. 2.
26) NEUBURGER. Zeit. f. aerz. Fort., nov. 1931 (rec. Minerva Med., 1932, n. 1).
27) PENDE N. Arch. Pat. e Clin. Med., 1922.
28) ID. *Tratt. sint. di Clin. Med.*, vol. III.
29) ID. *Endocrinologia.* Casa Ed. Vallardi.
30) POUMAILLOUX. Gazette des Hôpitaux, n. 1, 1932.
31) SANTY. Rapp. XLI Congrès Franç. de Chirur., oct. 1932; Journ. de Chir., t. XL, n. 4, oct. 1932.
32) SANTUCCI C. Minerva Med., 1932, n. 28.
33) SEMENZA C. Gazz. Osp. e Clin., 1931, n. 22.
34) VALDONI P. Policl., Sez. Chir., 1929, n. 3.
35) ZOIA L. Gazz. Osp. e Clin., 1928, n. 13.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A POZZI, resp

Anno XL — Roma, 1° Ottobre 1933 - XI — Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Radiologia Medica della R. Università
e degli Ospedali Riuniti di Roma
Direttore: Prof. A. Busi — Primario ospedaliero e incaricato: Prof. U. Nuvoli

Sifilide polmonare

per il Prof. Umberto Nuvoli.

La sifilide terziaria del polmone nelle sue manifestazioni cliniche, anatomo-patologiche, e radiologiche non offre ancora un quadro ben definito; abbiamo perciò voluto portare su tale argomento il contributo delle nostre osservazioni che datano ormai da circa quattro anni.

Per ciò che riguarda l'anatomia patologica (di cui daremo come premessa un brevissimo cenno) specialmente in certe forme, le idee non sono ancora molto chiare. Si può tuttavia affermare che la caratteristica fondamentale della sifilide del polmone è la sclerosi connettivale.

Nella *polmonite alba* dei feti eredoluetici (una delle forme meglio studiate) si ha infatti la produzione iperplastica di connettivo giovane, che rapidamente passa allo stato fibroso, per cui risulta un ispessimento molto accentuato dei setti interalveolari, del tessuto sottopleurico e di quello che ingloba bronchi e vasi.

Le forme gommose costituiscono le prime osservazioni anatomiche negli adulti, ed anche in esse colpì subito la sclerosi perifocale molto intensa che risvegliano, e la facilità colla quale cicatrizzano per organizzazione connettivale producendo, per retrazione fibrosa, vaste deformazioni del tratto colpito. Per lungo tempo la sifilide polmonare fu conosciuta solo come processo gommoso, il che la fece ritenere assai rara.

Le gomme possono essere solitarie e multiple. Sono anche state osservate piccole forme interstiziali di aspetto miliare.

La gomma solitaria è forse la più comune ed è descritta come un blocco infiltrativo di grandezza varia, rotondeggiante od irregolare, senza speciale sede, generalmente circondato da connettivo molto spesso, duro, che invia all'intorno propaggini raggiate. Essa può subire la degenerazione gommosa per obliterazione vasale (da endo-meso-periarterite leutica), ulcerarsi in un bronco e trasformarsi in una cavità a pareti molto ben definite, perchè scavate nel tessuto sclerotico. Se la colliquazione non avviene, si ha l'organizzazione dell'infiltrato e la formazione come già dicemmo, di una cicatrice irregolare, raggiata, scarsamente, antracotica e generalmente a sede estrapicale.

Le gomme disseminate sono più rare e costituite da infiltrati (grandi come una lente od al più come una nocciuola) numerose e sparse qua e là nei polmoni. Il tessuto polmonare interposto non può dirsi sano, perchè risulta infiltrato di linfociti e percorso da travate connettivali per reazione del tessuto interstiziale.

Le gomme miliariformi sono descritte ognuna come un piccolo follicolo, in una infiltrazione diffusa e accompagnata anch'essa da sclerosi connettivale interstiziale. Hanno sede nei setti interalveolari ispessiti.

Dai vari Autori (Malassez, Cade, Jambon, Sergent, ecc.), è segnalata poi una speciale forma sclerosa denominata *polmonite interstiziale diffusa e circoscritta*.

Qui le idee si confondono notevolmente.

Che esista in alcuni luetici, in periodo terziario, un processo il quale iperplasizza il connettivo stromale del polmone, non v'à alcun dubbio e risulta da tutti i dati anatomici già forniti; ma quale ne è l'origine ed il significato? Nessuno dei ricercatori si preoccupa di questo importante quesito.

Certamente, secondo noi, bisogna distinguere due forme nettamente distinte: una che può considerarsi reattiva ad un processo infiltrativo; l'altra che sembrerebbe autonoma ed indipendente da questo.

Dalle forme gommose disseminate infatti, si passa gradatamente, per il prevalere dei fenomeni proliferativi connettivali su quelli infiltrativi (i quali ultimi tendono a divenire diffusi), ad una sclerosi interstiziale più o meno estesa (polmonite interstiziale diffusa degli autori?). Intorno alle gomme ben definite si riscontra inoltre sempre una reazione del connettivo stromale polmonare, che presenta gli stessi caratteri istologici della polmonite summenzionata (polmonite interstiziale circoscritta?).

La forma fibrosa a sè è stata particolarmente descritta da Virchow ed Hiller. Essa è costituita da una sclerosi intensa che involge i bronchi dell'ilo sotto forma di una gravissima peribronchite, la quale si estende anche alle ramificazioni bronchiali endopolmonari.

Il Bériel, confermando la sua esistenza, così si esprime: « La topografia delle lesioni (sclerotiche) è il più sovente comandata dai bronchi, ed anche dai grossi vasi, ossia da tutti gli assi bronco-vascolo-connettivali ».

Lo studio della *polmonite alba* chiarisce forse la patogenesi di questo speciale reperto. In essa, con acconcia tecnica istologica, è stato dimostrato che i treponemi si ritrovano ovunque, ma hanno speciale tendenza a localizzarsi nelle pareti bronchiali. Pare che ciò si verifichi anche nelle affezioni terziarie dell'adulto. Effettivamente, come vedremo in seguito, la bronchite cronica è frequentissima nei luetici insieme con tutte le sue complicazioni (bronchiettasie, bronchite putrida, cangrena polmonare, ecc.). Alcuni anzi descrivono una *forma bronchiettasica* della sifilide polmonare. La presenza delle bronchiettasie si spiega infatti, sia per l'alterazione diretta della parete

bronchiale, sia per la sclerosi del connettivo peribronchiale ed interstiziale che, retraendosi, tende ad allargare il lume del bronco, specialmente se trova un punto fisso di trazione. Le grosse cavità bronchiettasiche sono spesso legate a trazioni circoscritte per sclerosi pleurogene o per grossi blocchi gommosi guariti con cicatrici sclerotiche. In altri casi invece il connettivo strozza il lume bronchiale producendo stenosi gravi dei grossi bronchi e finanche della trachea (ciò però è assai raro).

I fenomeni essudativi sono scarsissimi nella sifilide polmonare e costituiscono una reazione assai debole negli alveoli più prossimi ai processi infiltrativi.

Esistono, è vero, molte osservazioni di affezioni polmonari in sifilitici che sarebbero acutamente insorte a tipo broncopneumonico (Cuffer, Vierslung, ecc.) ma, o non hanno avuto il controllo anatomo-patologico, oppure esso non è stato tale, da confermare in modo assoluto la diagnosi clinica (Vierlung).

Nei bronchi si nota sempre invece presenza di essudati purulenti e catarrali, dovuti forse più che al processo luetico, all'azione dei germi contenuti nell'albero respiratorio, i quali trovano facile terreno di attecchimento e di esaltamento nel bronco alterato e spesso dilatato.

L'arteria polmonare sembra poco attaccata (maggiormente lese sono le arterie bronchiali). I reperti istologici dei nostri casi personali hanno però costantemente mostrato alterazioni di essa, sia pure di non grave entità (Dionisi).

Roger nel 1908 pubblicò dieci casi di ateroma primitivo grave dell'arteria polmonare, che egli definì di natura luetica, perchè riscontrato in individui certamente luetici, indigeni del Bengala dove esistono forme gravissime di sifilide. Nel 1913 Arillaga descrisse lesioni sifilitiche dell'arteria suddetta accompagnate da estese calcificazioni della sua parete e tratteggiò una speciale sindrome clinica, che va col suo nome. Però la lesione arteriosa nel polmone luetico non costituisce il fondamento del male. Come già si disse, anche la lesione gommosa è molto rara. Dalle nostre ricerche ci sembra poter affermare che la bronchite cronica, accompagnata da peribronchite sclerotica e da sclerosi interstiziale, è invece la più comune e frequente di tutte le manifestazioni sifilitiche.

Bisogna riconoscere che il prof. Arcangeli, con fine intuito, era giunto da anni a queste stesse conclusioni; infatti, nelle sue lezioni, afferma che almeno il 70 % dei casi di bronchite cronica trova la causa etiologica nella sifilide. Intesa in questo senso la lues polmonare diventa assai più comune di quanto si potrebbe supporre stando con i dati statistici correnti.

Noi abbiamo intrapreso uno studio clinico, anatomopatologico e radiologico in un gran numero di pazienti (213) affetti da fenomeni bronchitici cronici asmatici ed enfisematici. Nel 40 % circa di questi la R. W. o la Meinike riuscirono nettamente positive: nel 20 % l'esito sierologico fu dubbio, perchè una sola delle dette reazioni riuscì debolmente positiva; del rimanente 40 % dei casi con reazioni negative, molti erano affetti da altre malattie che inducevano tuttavia nel sospetto assai fondato di infezione sifilitica latente (aortiti, insufficienza aortica, aneurismi, ecc.). Questi dati statistici ci hanno convinto che l'affermazione del prof. Arcangeli ha un serio e reale fondamento.

Sulla scorta clinica, anatomopatologica e radiologica, cercheremo di tratteggiare nei loro vari aspetti, quali ci sono apparsi dalle nostre osservazioni

che datano ormai da circa quattro anni, le sindromi della sifilide polmonare terziaria nell'adulto. Ciò sembra tanto più utile in quanto nei trattati di patologia e sifilografia quasi nulla si trova al riguardo.

Noi distinguiamo:

a) una forma pertussoide;

b) una forma bronchitica cronica asmatica enfisematica;

c) una forma gommosa (spesso associata alla precedente);

d) la sclerosi dell'arteria polmonare;

e) una forma essudativa (dubbia).

a) *Forma pertussoide*. — Non segnalata da nessuno. È rara e colpisce in genere individui giovani o di media età. Inizia come un semplice raffreddore di petto con tosse, che, dapprima leggera, diventa insistente e poi stizzosa, ad eccessi parossistici prevalentemente notturni, che non danno riposo e tolgono il sonno.

La tosse è secca, ma, con molti sforzi, il malato riesce ad emettere piccole quantità di catarro vischioso, dopo di che si sente sollevato per un certo tempo. Essa, che per molti caratteri somiglia a quella convulsiva, è ribelle a qualsiasi trattamento, meno che alla morfina. Siccome i malati sono spesso luetici confessi, si è indotti a supporre lesioni gravi degli organi mediastinici, quali aortiti od aneurismi. L'esame obbiettivo è però muto, o rileva segni di bronchite leggera. La febbre è eccezionale e può raggiungere i 37,5 verso la sera. L'esame radiologico, se la malattia dura da poco, non mostra nulla di notevole; se invece data da qualche tempo, presenta rinforzo e disordine della trama polmonare, segni primi della bronchite cronica luetica di cui diremo estesamente in seguito. Il trattamento neosalvarsanico guarisce rapidamente l'ammalato, il quale può tornare ad uno stato di salute perfetta o rimanere predisposto a ricadere.

Noi ne abbiamo osservati 7 casi, 5 dei quali con R. W. positiva; tutti però, dopo molti inutili tentativi terapeutici, guarirono col trattamento antiluetico.

Di tale forma non abbiamo potuto avere alcun reperto anatomico.

Nulla di notevole ha rivelato l'esame microscopico dell'espettorato.

b) *Forma bronchitica cronica asmatica enfisematica*. — È, secondo il nostro convincimento, la forma fondamentale della sifilide polmonare, da noi studiata in particolar modo. Essa è certamente la più comune e tuttavia la meno conosciuta. La sua sindrome clinica non presenta, per vero dire, caratteristiche speciali, perciò forse è rimasta ignota. Trattasi in genere di antichi luetici che tossono da anni, nei quali non è possibile stabilire l'inizio della loro malattia. Essa insorge subdolamente, con piccole bronchiti a ripetizione ed ingravescenti; non di rado si presentano emottisi. L'espettorazione non manca mai, da principio scarsa e muco-purulenta, si fa sempre più abbondante e diviene a piena bocca (ed in qualche caso fetida) per il prodursi di bronchiettasie. La malattia può iniziare, ma raramente, con attacchi asmatici. La diagnosi differenziale con il comune asma anafilattico può essere allora difficilissima; si deve pensare alla lue quando l'espettorato è muco-purulento, non contiene cristalli di Leyden, nè spirali di Curschmann, nè polinucleati eosinofili e quando esistono altre affezioni riferibili certamente alla sifilide.

In genere, solo se la malattia dura misconosciuta da molto tempo, intervengono accessi d'asma che si fanno sempre più frequenti e ravvicinati,

diventano subentranti e finiscono in uno stato asmatico cronico enfisematico.

L'enfisema polmonare trovava già, secondo molti, la sua causa etiologica nella lue; ciò è certamente vero ammettendo la successione morbosa descritta.

Negli stadi avanzati entrano in campo i fenomeni cardiaci, causati da ostacolo al piccolo circolo per l'intensa sclerosi interstiziale; compare dispnea quasi continua, cianosi ed iperglobulia (che può raggiungere i nove milioni di emazie per mmc.). Il cuore è ingrandito, prevalentemente nella sua sezione destra. Nei casi molto gravi ed in scompenso, può riscontrarsi soffio diastolico da insufficienza funzionale della polmonare; l'insufficenza funzionale della tricuspide e della mitrale, ed il rumore di galoppo destro sono i segni terminali di questa grave iposistolia, che porta i malati a morte per asfissia con stasi generalizzata.

Quando lo stato asmatico è costituito da accessi gravi prevalentemente notturni, la diagnosi differenziale fra asma cardiaco ed asma di origine bronchitica cronica sifilitica, diventa difficile perchè le alterazioni cardio-vascolari luetiche (aortite, insufficienza aortica, arteriosclerosi generale, nefrite cronica, ecc.) sono quasi sempre presenti. Solo l'anamnesi accuratamente raccolta può dare qualche luce per la risoluzione del difficile problema, valutando specialmente la successione dei fenomeni morbosi ed il lento, graduale stabilirsi della malattia attraverso una serie continuamente ingravescente di disturbi polmonari. Dall'esame di un gran numero di malati, ci sembra anzi di poter venire alla conclusione che, in realtà, in questi luetici il fattore polmonare assume, su quello cardiaco, un valore precipuo nella patogenesi dell'asma.

Non bisogna però credere che la sola sifilide sia responsabile della sindrome in questione. Noi pensiamo che la lue fornisca, colle alterazioni bronchiali, il substrato sul quale trovano facile impianto agenti patogeni secondari che aggravano notevolmente la malattia. I luetici hanno il sistema broncopolmonare labile e possono ammalare per cause, che sarebbero in altri relativamente inoffensive; così ad es.: l'inalazioni di polveri, acidi, ecc., provoca danni molto più gravi e precoci in un luetico che in un soggetto normale.

La febbre è spesso presente ed ha, in genere, carattere etico; può subire però elevazioni accessionali intense per acutizzazione dello stato bronchitico e per ristagno nelle cavità bronchiettasiche, quasi mai mancanti. La bronchite fetida e la cangrena polmonare sono gravi e frequenti complicazioni. In alcuni soggetti le bronchiettasie sono numerosissime e prendono il sopravvento nel quadro morboso, tanto che si potrebbe parlare, come già si disse, di una forma bronchiettasica della sifilide polmonare.

In questi malati di forme bronchitiche croniche asmatiche luetiche, i processi di mediastinite generalizzati o circoscritti possono dar luogo a sindromi cliniche svariatissime e spesso (specialmente i circoscritti) di difficilissima interpretazione.

Uno degli organi più facilmente compromessi, nella mediastinite, è l'esofago, sia per stenosi dovute a inglobamento del tessuto addensato, sia (e ciò è più frequente) per lesioni dei vaghi, la quale produce inoltre accessi di tachicardia o di bradicardia, spasmi della glottide, crisi di soffocamento, tosse stizzosa e ostinata. I fenomeni di stenosi tracheale o bronchiale sono assai

rari, come pure non frequenti sono i disturbi gravi dello scarico venoso nelle vene cave.

Nei nostri casi personali, di cui abbiamo potuto avere l'autopsia, eseguita dal compianto prof. Dionisi, si riscontrò quanto segue:

Polmoni aumentati di volume per uno stato enfisematico spiccato. Pleura viscerale qua e là ispessita ed aderente alla parietale. Connettivo mediastinico denso e sclerotico, specialmente nella regione degli ili, dove circonda gli elementi anatomici e li rende difficilmente isolabili ed identifica-

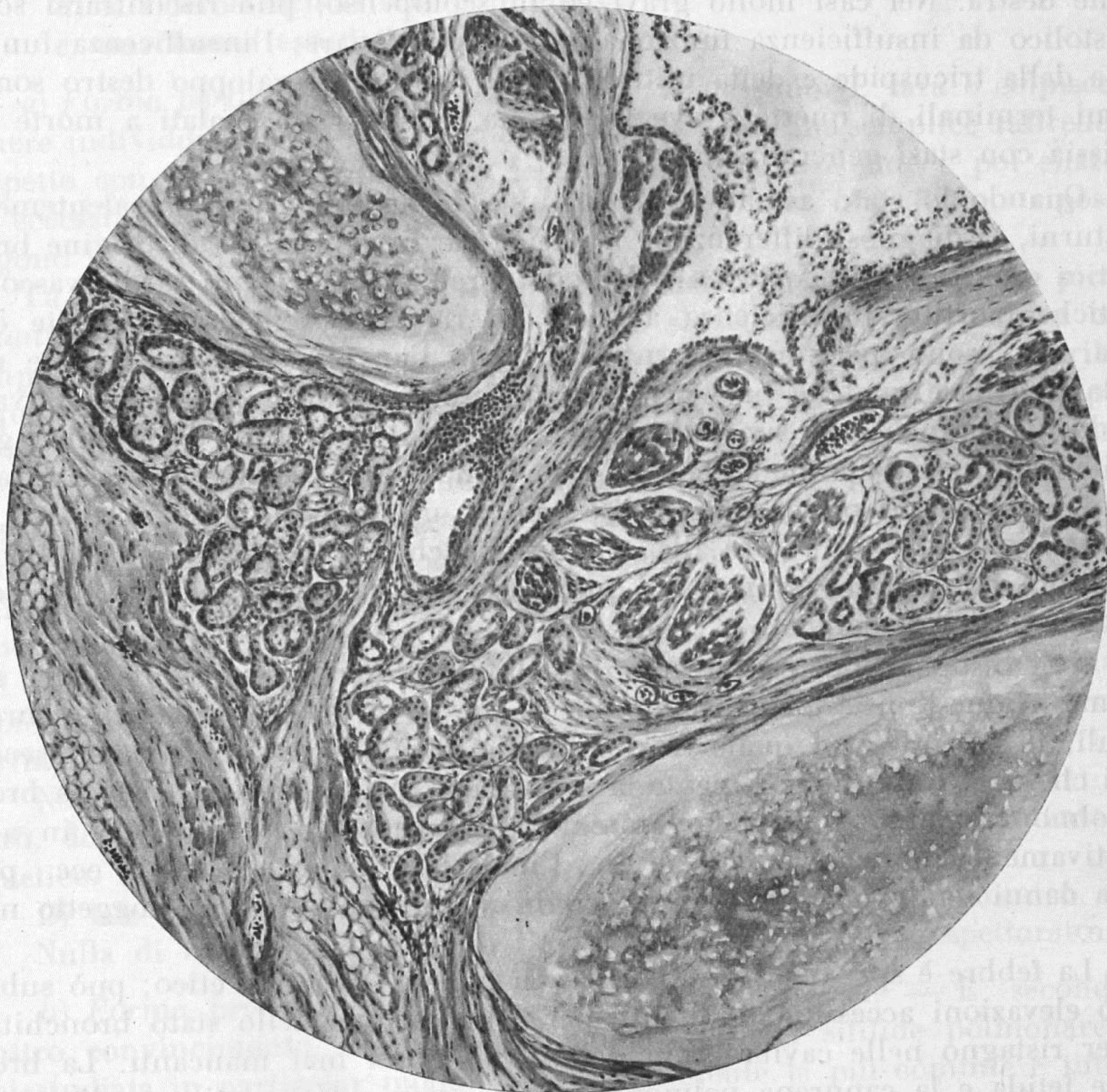


Fig. 1. — **Bronchite cronica: infiltrazione leucocitaria, desquamazione dell'epitelio, ispessimento della membrana basale, ipertrofia delle ghiandole mucipare.**

bili. Al taglio il polmone stride per aumento di consistenza non però uniforme. Dalla superficie del taglio può fuoriuscire abbondante liquido schiumoso, specialmente se la morte avvenne per fenomeni di scompenso cardiaco. Dalle sezioni dei bronchi si spreme una secrezione muco-purulenta.

Bronchiettasie più o meno voluminose esistono quasi sempre. Aortiti, ipertrofie e dilatazioni cardiache, aneurismi e mediastiniti di tipo sclerotico, accompagnano con grande frequenza le alterazioni polmonari. La mediastinite assume un'importanza particolare e può aversi sia per l'estensione al cavo mediastinico del processo peribronchitico, sia come fenomeno reattivo intorno ad un'aortite, ad una sacca aneurismatica, ad una adenopatia sifi-

litica. Nella *mediastinite massiva* si forma un blocco fibroso, che salda fra loro e strozza i vari elementi anatomici.

Le vene appaiono particolarmente colpite, le arterie presentano fatti arteritici, i nervi sono affetti da nevrite, i gangli si presentano sclerotici.

Le mediastiniti localizzate, più comuni, possono avere distribuzione varia; la più frequente è perilare, come già si disse.

All'esame microscopico del polmone (Dionisi) si nota ispessimento per neoformazione connettivale ed infiltrazione leucocitaria della parete bronchiale. Il connettivo peribronchiale, infiltrato di leucociti specialmente nelle ramificazioni maggiori, è molto denso, formato in alcuni punti da

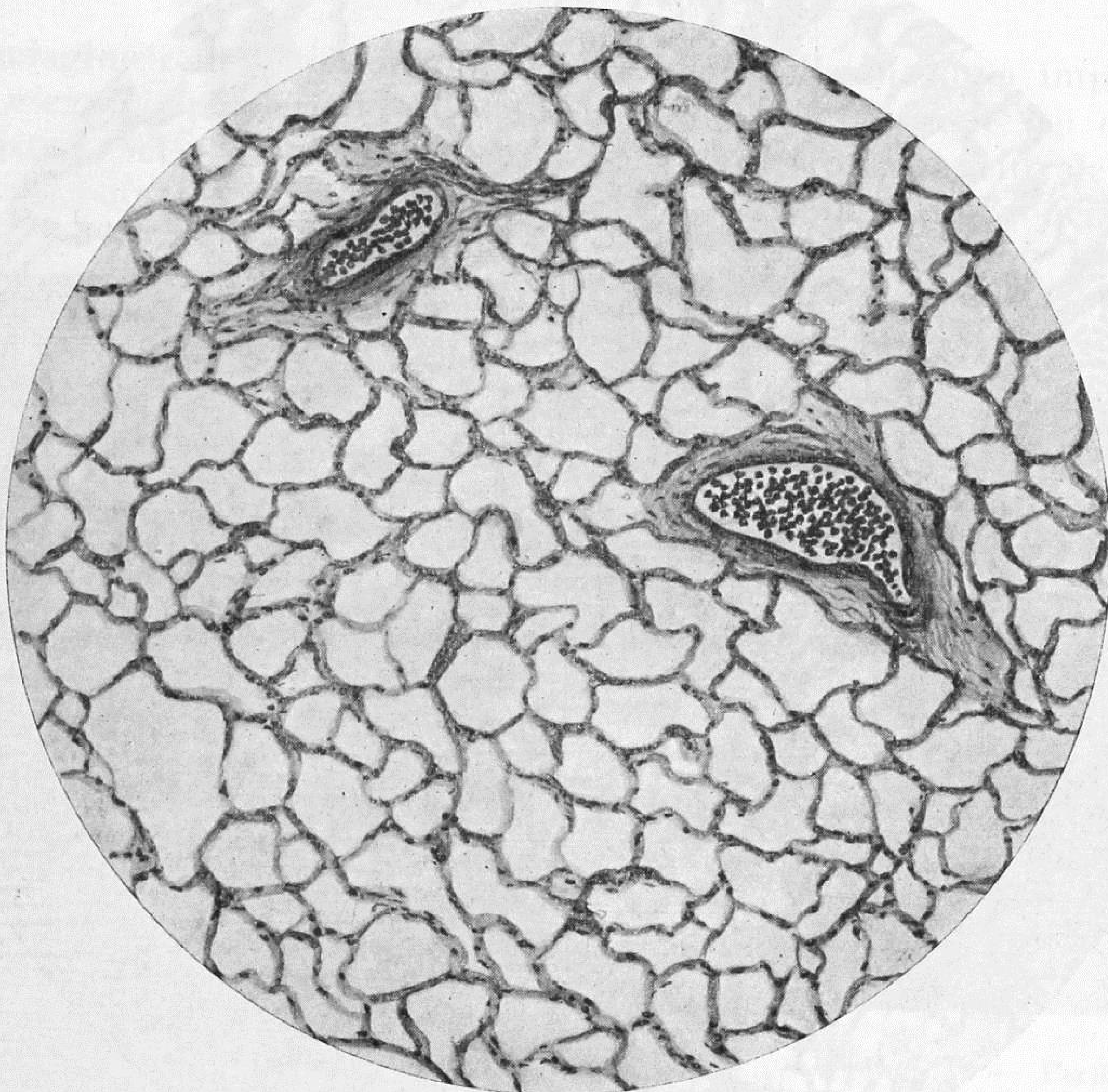


Fig. 2. — **Polmone normale.**

cellule adulte fibrose, in altri da elementi giovani. I vasi e la muscolatura liscia del bronco sono ben conservati, l'epitelio cilindrico, invece, è in parte caduto e il derma notevolmente infiltrato. La membrana anista, su cui poggia l'epitelio, è qua e là ispessita e ialinizzata. Nei rami bronchiali più grossi la mucosa può sporgere in formazioni papillari di origine irritativa. Le ghiandole mucipare sono fortemente ipertrofiche. Nel lume esiste abbondante essudato mucoso e leucocitario (fig. 1).

Questi reperti concordano assai bene con quanto Wirchow ed Hiller avevano descritto nell'adulto, e Chiari nel feto eredoluetico. Inoltre i setti interlobulari, interacinosi, interalveolari ed il tessuto sotto pleurico sono ispessiti, tanto che in qualche punto il parenchima polmonare appare quasi completamente sostituito dalla sclerosi connettivale che colma pressochè completamente le cavità alveolari di un territorio più o meno esteso, le quali sono ridotte a piccolissimi spazi rivestiti da un epitelio cubico con tendenza a

desquamare, mentre quelle del territorio vicino appaiono dilatate ed enfisematiche (fig. 2 e fig. 3). Una forma simile è stata menzionata da Cornil e Ranvier e da questi chiamata *polmonite bianca di tipo adenomatoso* appunto perchè gli alveoli così alterati somigliano a lumi ghiandolari ed il polmone è biancastro per l'abbondanza di connettivo. Nei tratti meno colpiti, dove, malgrado la sclerosi interstiziale, la struttura del parenchima è conservata, l'epitelio alveolare si presenta spesso alterato e desquamante, costituito da

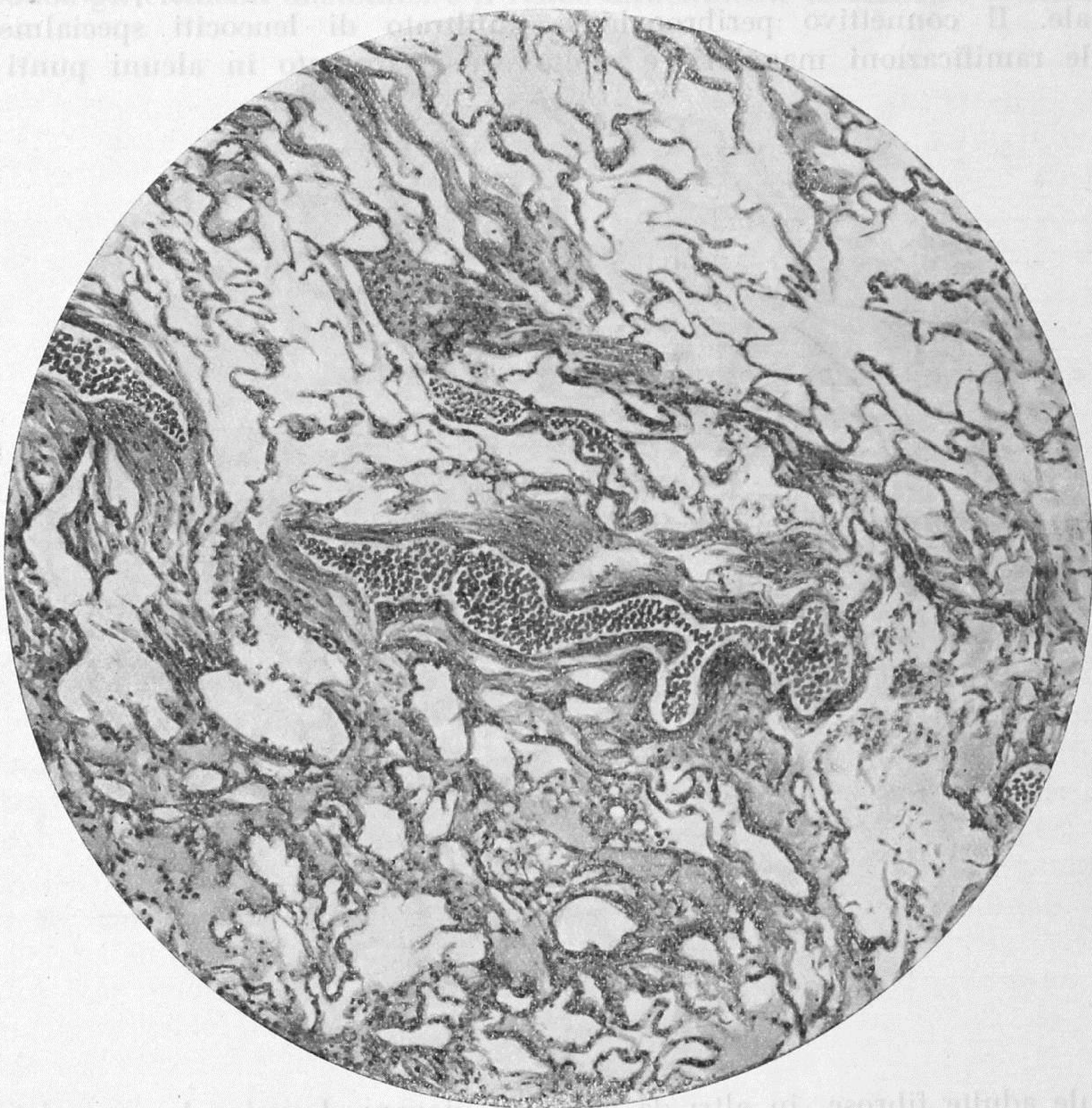


Fig. 3. — Sclerosi interstiziale luetica del polmone. Ispessimento dei setti connettivali con riduzione notevolissima del lume alveolare; gli alveoli non colpiti sono enfisematici.

elementi che tendono alla forma cubica. Nel loro interno non abbiamo però mai riscontrato elementi giganti come quelli citati da Konkawa, Letulle, ecc. in forme che, alle loro descrizioni, somigliano, se non si identificano addirittura, con questa che è l'oggetto della nostra trattazione.

Le lesioni vasali sono scarse e ciò concorda con quanto Hiller ed altri avevano già constatato. Esse colpiscono specialmente le arterie bronchiali.

Ad un esame a piccolo ingrandimento l'aspetto del tessuto polmonare si mostra perciò grandemente disorganizzato, con una prevalenza assoluta dei fatti sclerotici che, incominciando specialmente intorno ai bronchi, si

spingono fino nell'intimo del parenchima, sostituendolo in parte e provocando l'enfisema vicariante dei tratti non colpiti. Le calcificazioni sono apparse rare. Anche a carico dei grossi rami dell'arteria polmonare esiste un processo di endo-meso-arterite proliferante, che varia di intensità e di estensione da caso a caso, ma che non manca quasi mai. L'intima si presenta ispessita con notevole sostanza ialina; nella media, amplissimi capillari con endoteli rigonfi decorrono tra fasci di fibre muscolari omogeneizzate ed anche esse in degenerazione ialina.

* * *

L'indagine radiologica in questi pazienti è della massima importanza e, purchè eseguita nel periodo di stato della malattia, fornisce dei dati molto caratteristici. Nei primi stadi invece, quando la sclerosi connettivale è di lieve entità, essa può riuscire completamente negativa. Nelle forme conclamate mo-

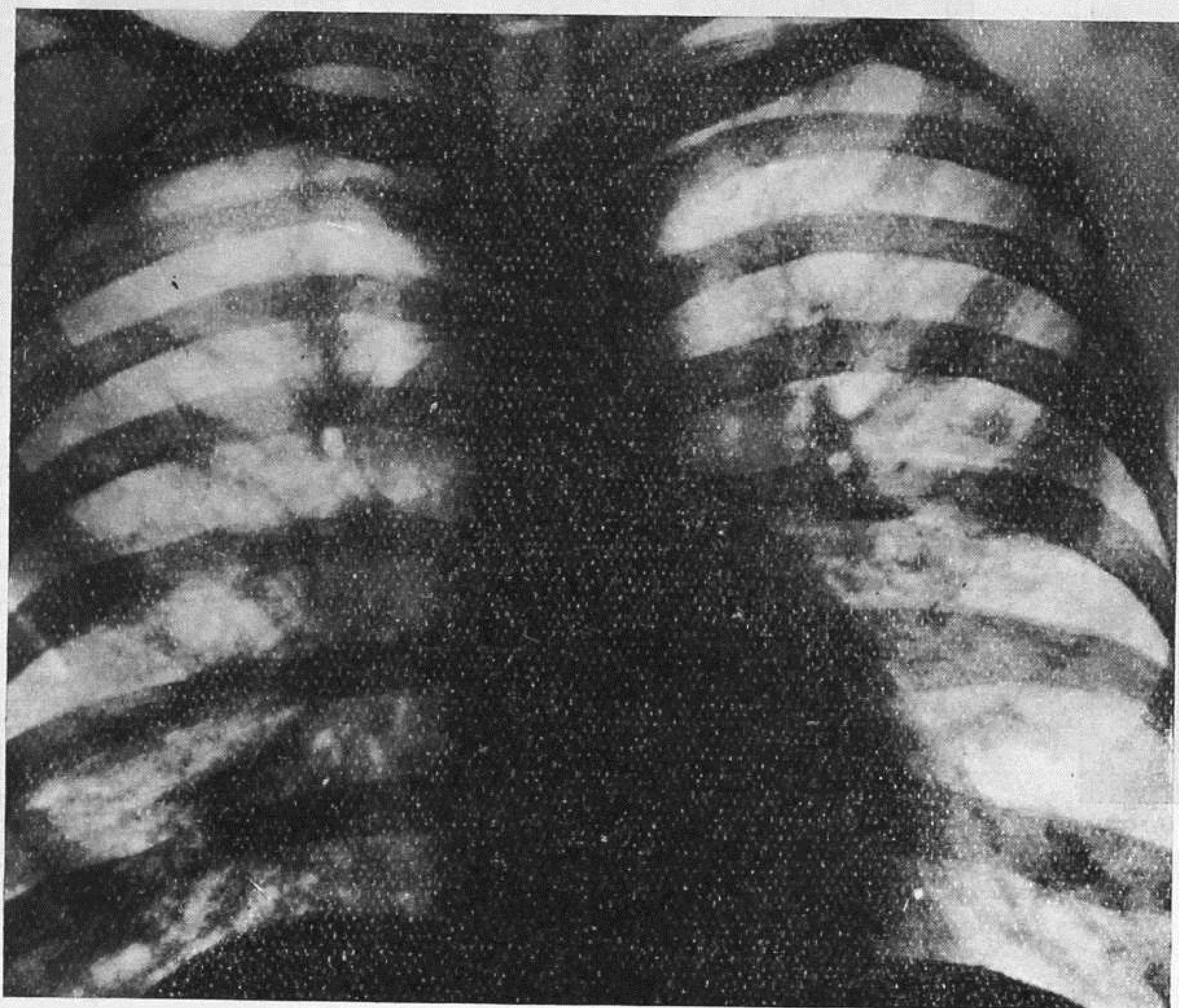


FIG. 4. — Peribronchite luetica.

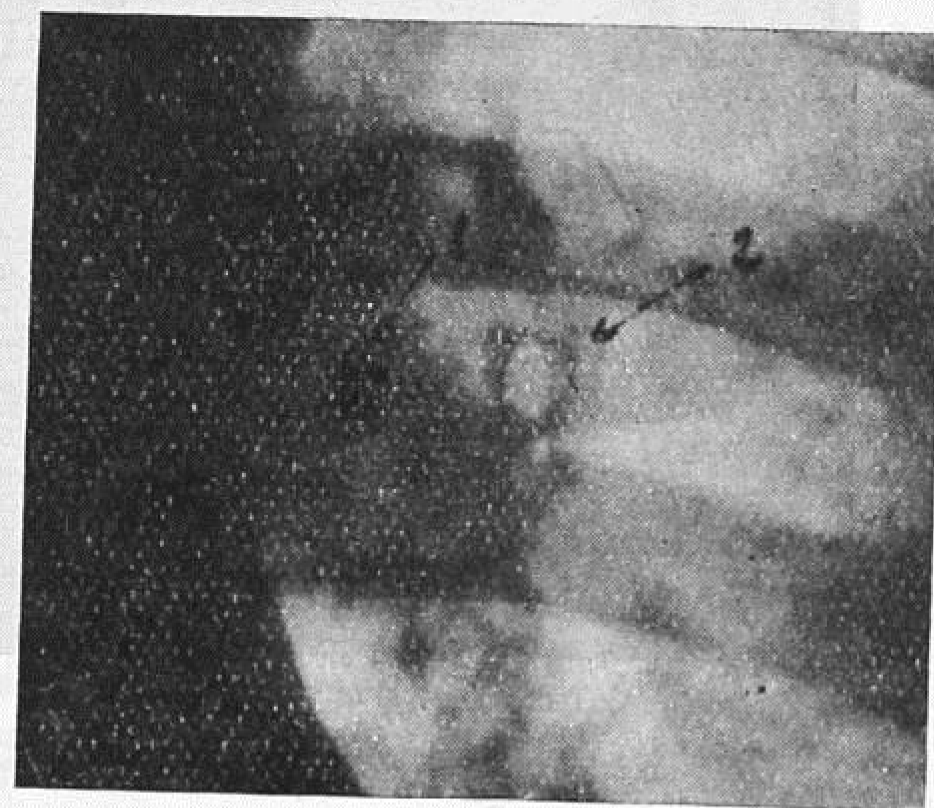


FIG. 5. — Peribronchite luetica (dettaglio): 1) vaso polmonare preso d'infilata; 2) bronco ispessito preso d'infilata.

stra un'accentuazione notevolissima della trama polmonare che, partendo da un ammasso irregolare nella regione dell'ilo, si ramifica in modo disordinatissimo in tutto il campo polmonare, il quale risulta perciò anche diminuito di trasparenza. Ad un'analisi più accurata si scorge che le formazioni descritte, specialmente nella regione ilare, si dispongono intorno ai grossi bronchi, i quali vengono circondati da un anello opaco a limiti molto netti verso il centro e sfumati alla periferia. Tale disposizione anulare peribronchitica può seguirsi, a volte, sino intorno ai rami di grandezza media; più in là il disegno si confonde in una specie di rete irregolarissima, che non è possibile stabilire se segua i vasi o i bronchi od entrambi (fig. 4 e 5). Non infrequentemente si scorgono, nelle regioni basali o medie dei campi polmonari, delle aree trasparenti, rotondeggianti, allungate, circondate sempre da tes-

suto di densità maggiore, da interpretarsi come bronchiettasie, rese visibili appunto perchè immerse nel tessuto di addensamento sclerotico (fig. 6 e 7). Le calcificazioni sono rare ma non tanto quanto si poteva credere dall'esame anatomo-patologico, e d'altra parte non è possibile stabilire se esse appartengano al processo sifilitico o ad una associazione di altri processi e specialmente di quello tubercolare.

A questo proposito bisogna notare che non raramente negli apici si scorgono delle nebulosità, delle formazioni nodulari od anche degli ispessimenti della cupola pleurica. Saranno queste lesioni tubercolari associate alle sifilitiche?

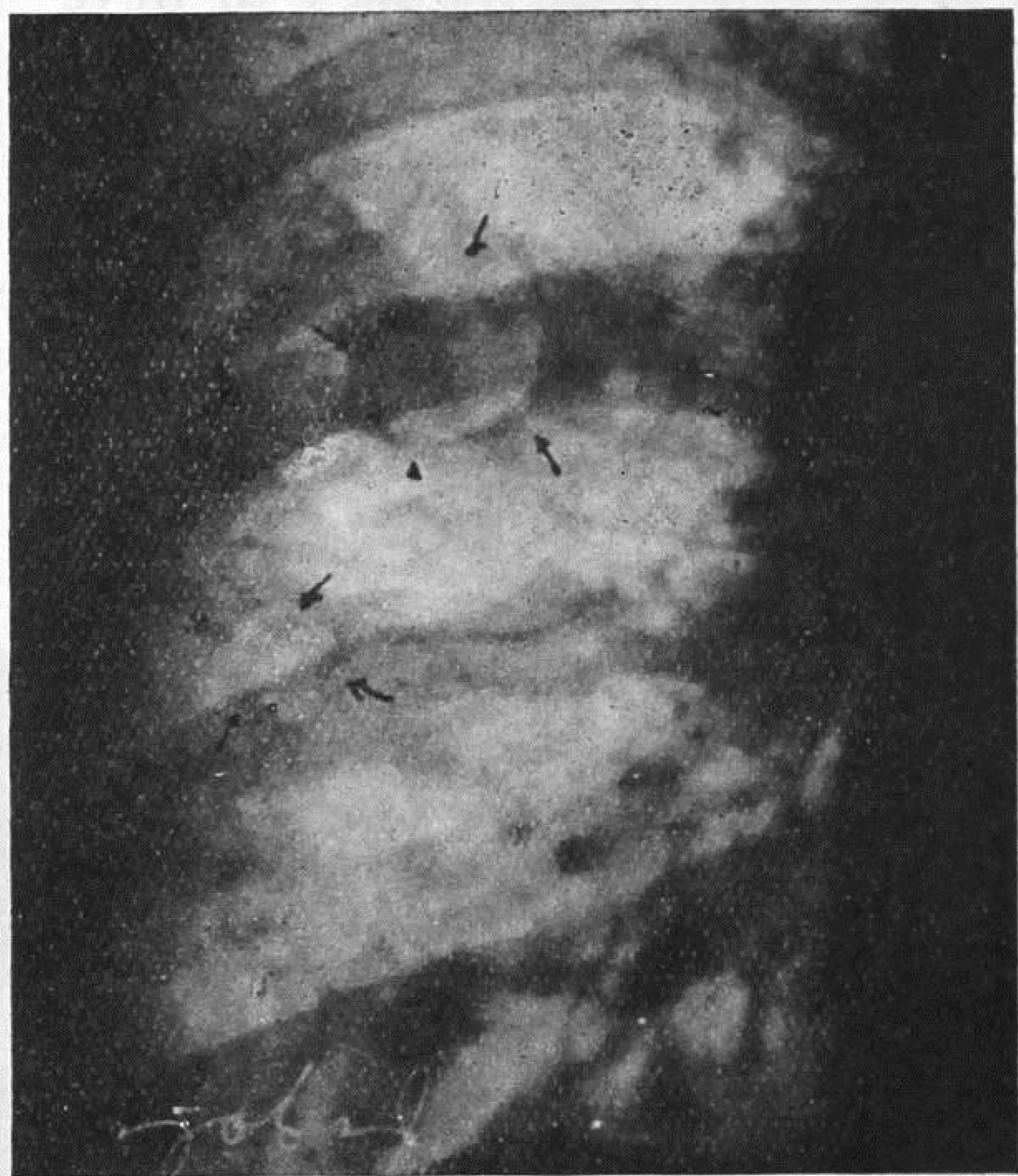


Fig. 6. — Bronchiettasie in bronchite luetica (circondate da frecce).



Fig. 7. — Bronchiettasie in bronchite luetica (circondate da frecce). (Esiti di frattura costale).

Noi non abbiamo alcun elemento per stabilirlo, essendo stata, nei nostri malati, sempre negativa la ricerca del bacillo di Koch.

Solo in un individuo affetto da aneurisma si è avuto un infiltrato apicale e sottoclaveare d. di natura tbc. accertata dal rinvenimento di tipici bacilli acidoresistenti nello sputo.

L'associazione tra sifilide e tubercolosi quindi, che dai vari autori è data come molto frequente, ci è sembrata, almeno negli affetti da lesioni luetiche del polmone, molto rara.

Quasi sempre sono riconoscibili le alterazioni cardiovascolari, in parte dovute all'infezione luetica, in parte sopravvenute in conseguenza della lesione del polmone (fig. 8).

I reperti radiologici sono, come si vede, perfettamente corrispondenti all'anatomia patologica, dalla quale potevano, del resto, essere preveduti. Tuttavia essi non sono assolutamente caratteristici delle forme luetiche, ma riscontrabili in tutte le bronchiti croniche; bisogna però riconoscere che nella

lue assumono una intensità non raggiunta in altre forme. La concomitante mediastinite sclerosa sta decisamente in favore della natura luetica (fig. 9 e 10).

Lo studio radiologico del mediastino è perciò di capitale importanza e va eseguito, oltre che con la semplice radioscopia e radiografia, anche con la somministrazione di pappa opaca, specialmente in quei casi dove esistono disturbi della deglutizione, sia pure lievi. Spesso allora il lume esofageo appare largamente beante per rigidità od atomia delle pareti, ed il bolo opaco discende solo sollecitato dalla gravità. Molti casi, che un tempo venivano classificati fra le atonie esofagee, trovano la loro causa patogenetica in disturbi innervativi dovuti ad una mediastinite sifilitica; stenosi organiche, deviazioni

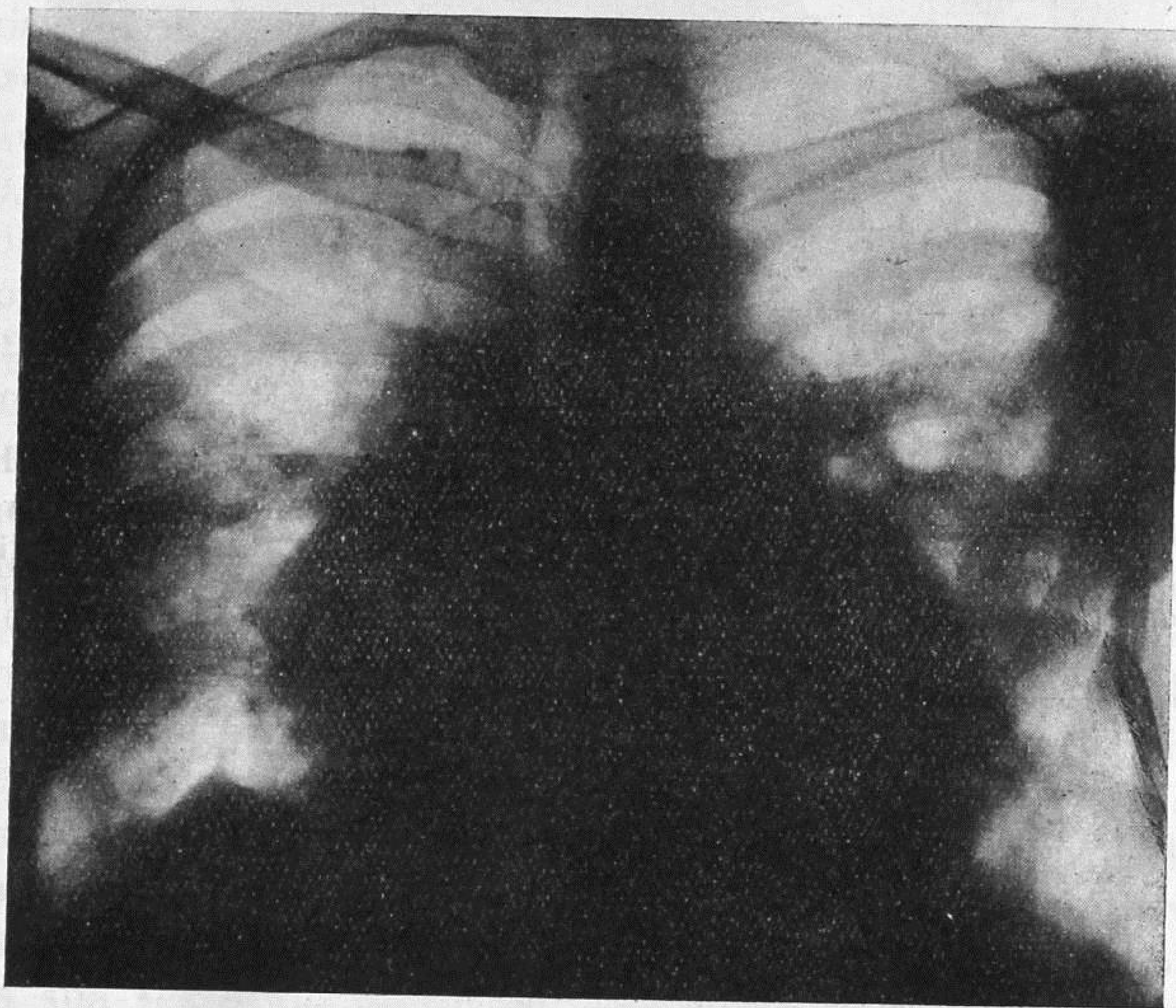


Fig. 8. — Cuore in scompenso in un bronchitico cronico enfisematico luetico: aumento del cuore in tutti i diametri (insufficenza funzionale della tricuspide e della mitrale, ritmo di galoppo D.).

per stiramento o per spostamento da aortiti o aneurismi, sono pure frequentissime.

Noi abbiamo esaminato un gran numero di pazienti affetti da bronchite cronica asmatica enfisematica (213 in circa 4 anni). La R. W. fu positiva nel 40 % dei casi, ma il 90 % di essi si giovò (chi più chi meno) della cura salvarsanica.

Trattamento. — Per ciò che riguarda il trattamento esso ha tanto maggiore probabilità di riuscire utile, quanto più precocemente viene diagnosticata la malattia ed applicato. La guarigione potrà essere realizzata solo negli stadi iniziali, prima che si siano stabilite alterazioni anatomiche irreparabili.

Quando la sclerosi connettivale ha invece raggiunto un grado elevato, non è possibile sperare in una sua scomparsa; si potrà, tuttavia, sempre contare sull'arresto del processo e su qualche vantaggio, dovuto alle migliorate condizioni dello stato bronchiale. Non si raccomanderà quindi mai abbastanza di procedere comunque alla cura antiluetica in tutti quei casi di bronchite cronica ribelle alle altre cure, con decorso ingravescente e tendente alla

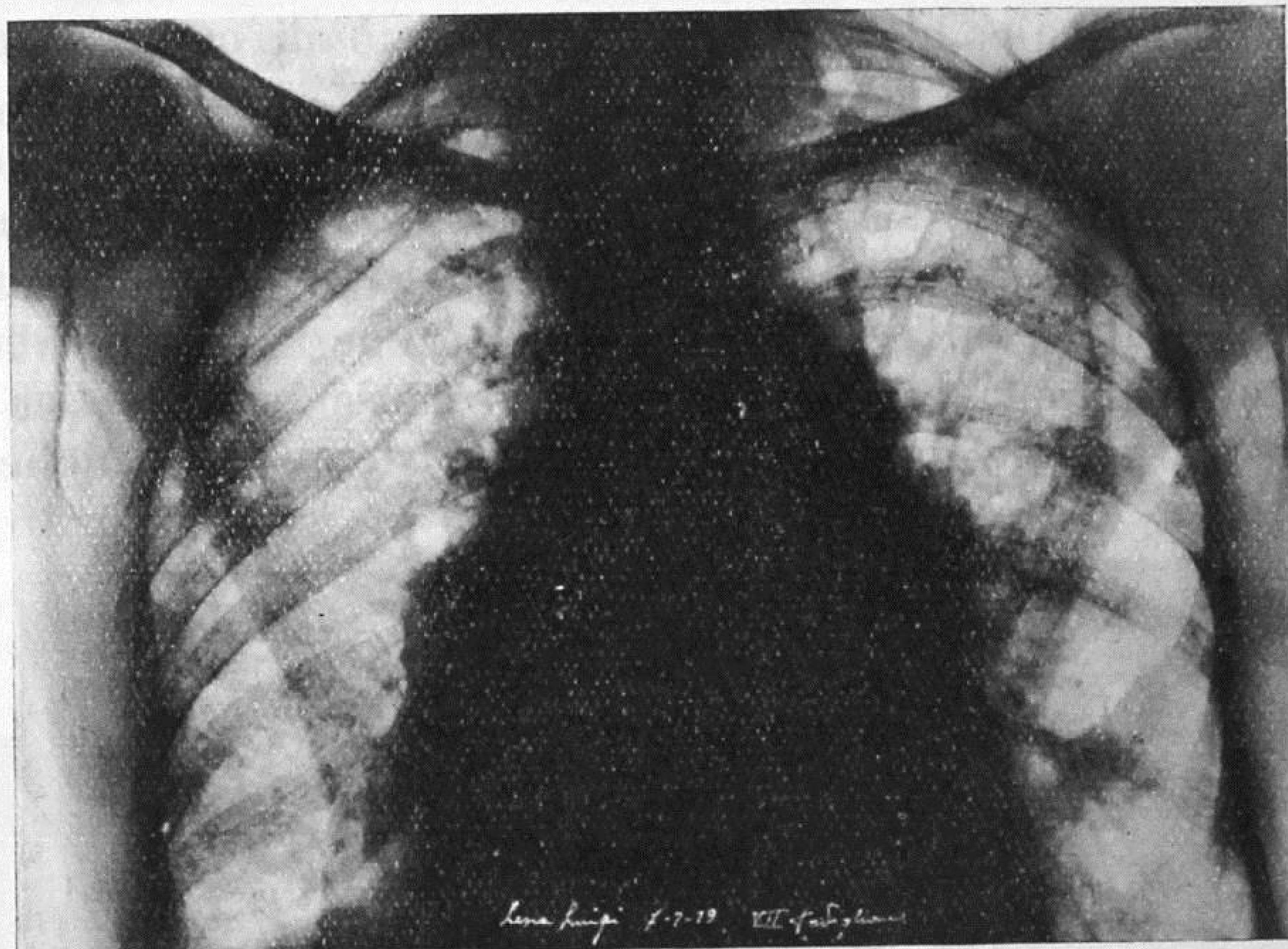


Fig. 9. — Mediastinite sclerosa in bronchitico cronico luetico: gli elementi dell'ilo non sono più riconoscibili perchè inglobati nella sclerosi; notare le modificazioni cardiache dovute al disturbo del piccolo circolo (ingrandimento del cuore D. e dell'arco medio S. a livello della polmonare).

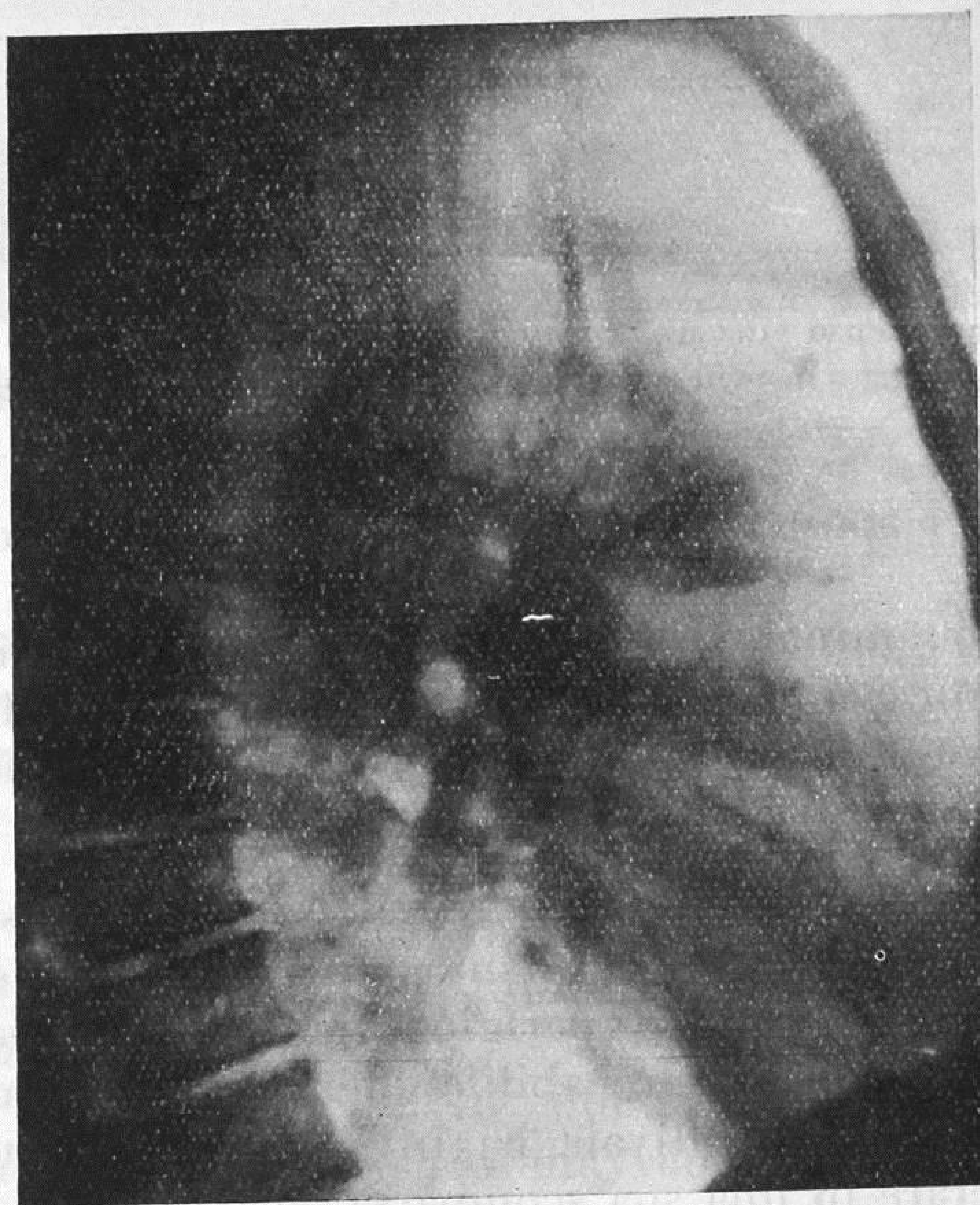


Fig. 10. — Mediastinite sifilitica circoscritta perilare (proiezione laterale). Notare la grande evidenza dei bronchi per peribronchite sclerotica.

forma asmatica, insorgenti senza causa apparente in individui ancora giovani; ciò facendo, molti possono essere completamente guariti, che, lasciati a sè, andrebbero certamente incontro a irreparabili, gravissime conseguenze.

Sotto l'influenza del trattamento, se precoce, la bronchite migliora notevolmente o scompare; se tardivo, gli attacchi asmatici diminuiscono di intensità e di frequenza, ed, in qualche caso fortunato, possono anche cedere completamente. Il miglioramento è soltanto clinico e non anatomico (almeno all'anatomia macroscopica) e non può quindi essere dimostrato sui radiogrammi eseguiti dopo la cura.

c) Forma gommosa. — È molto rara e, come già dicemmo, può essere costituita da gomme solitarie e multiple. La sua diagnosi è in genere difficilissima, essendo confusa per lo più con la tubercolosi. Si tratta di malati febbricitanti (con febbri serotine a tipo etico, che generalmente non superano i 38 gradi), tossicolosi, con espettorazione piuttosto abbondante; spesso presentano dolori toracici diffusi o localizzati in sede varia. La percussione è quasi sempre negativa o mette in evidenza leggere riduzioni di suono; le ottusità molto spiccate sono assolutamente eccezionali e possono riscontrarsi nelle gomme solitarie voluminose e superficiali. L'ascoltazione non rivela nulla di notevole o mette in evidenza sibili e rumori secchi, accompagnati da sfregamenti pleurici. È la bronchite che accompagna di regola la lues polmonare. Siccome i fenomeni essudativi sono scarsi, i rantoli umidi sono rari e possono essere percepiti a gruppi a livello dei focolai gommosi. L'espettorato è scarso, nettamente muco-purulento e non contiene bacilli acido resistenti. Mancano, ma non sempre, i sudori notturni caratteristici della tubercolosi. Possono coesistere invece altri sintomi propri della sifilide (malattie dell'apparato cardio-vascolare, concomitanti lesioni gommose delle ossa, ecc.). Questa forma può impiantarsi sulla precedente, od essere primitiva ed isolata.

La gomma realizza, al più alto grado, lo stato latente della sifilide polmonare. La sua sede può essere varia; la sua caseificazione è data dai vari autori come eccezionale; noi abbiamo però potuto stabilire che così non è.

Quando la gomma è solitaria, alquanto voluminosa ed ulcerata, con formazione di cavità più o meno ampie, può mentire l'ascesso del polmone, sia per i caratteri della febbre (tipo suppurativo), che per quelli fisici e dell'espettorato (purulento e abbondantissimo).

La diagnosi della forma gommosa è essenzialmente radiologica. Allo schermo fluorescente e sui radiogrammi, si scorgono delle ombre più o meno voluminose, a limiti non netti, in genere grossolanamente rotondeggianti. Noi le abbiamo viste spesso colpire la regione sottoclaveare (tre volte su cinque casi). La regione sottoclaveare (e specialmente la destra) sembra quindi veramente un luogo di minore resistenza, non solo per la tubercolosi, ma anche per la sifilide. Quali le cause di ciò? Esiste in questo punto una speciale disposizione anatomica dei vasi che favorisce il fermarsi del virus infettante, oppure entra in campo una causa funzionale legata alla ventilazione alveolare? Sono queste domande a cui, almeno per il momento, non possiamo rispondere; ci limitamo alla constatazione del fatto.

Si tende oggi ad ammettere che il reinfetto sottoclaveare tubercolare non sia primitivo, ma secondario ad una lesione apicale spesso, in questa evenienza, invisibile. La tubercolosi seguirebbe perciò, anche in tal caso, il suo classico cammino in senso cranio-caudale. Il rinvenire nella sede sottoclaveare, con facilità, le gomme certamente primitive ed indipendenti da lesioni del-

l'apice, potrebbe forse avvalorare l'ipotesi di quelli che sostengono essere l'infiltrato di Assmann la prima manifestazione del reinfetto.

Le gomme, specialmente se non ulcerate ed occupanti la regione sottoclaveare, possono mentire completamente l'infiltrato di Assmann e solo l'anamnesi, la reazione di W. e la mancanza assoluta del bacillo di Koch nello sputo, possono orientare verso la sifilide. Quando la gomma, caseificata, si apre in un bronco, si forma una cavità, che radiologicamente è molto ben definita ed il più delle volte può essere differenziata da quelle tubercolari o di altra natura. Essa infatti è a limiti nettissimi, spesso irregolari, ma sempre tagliati a stampo nell'interno della massa opaca, che costituisce tutto intorno un alone infiltrativo di notevole spessore.

Mai abbiamo visto le forme nettamente anulari a contorni sottili, così frequenti e caratteristiche nella tubercolosi e specialmente nei focolai di Assmann, e neppure abbiamo riscontrato gli aspetti sfrangiati, a limiti indecisi ed irregolarissimi, della caseosi tubercolare o degli ascessi e delle cangrene (a parte poi che la gomma non raggiunge mai, anche nei casi gravissimi, l'estenzione di questi processi).

L'eventualità di caverne nelle gomme voluminose, non ci è sembrata così rara come asseriscono gli anatomopatologici.

Di due malati, inviatici con la diagnosi clinica di tubercolosi polmonare, uno presentava una gomma ulcerata della regione sottoclaveare destra (fig. 11, 12, 13) e l'altro (fig. 14, 15) della regione sottoclaveare sinistra; un terzo paziente venuto con la diagnosi di tumore mediastinico e bronchite, presentava invece un aneurisma aortico e due gomme polmonari ulcerate nella base del polmone destro, confermate all'autopsia (fig. 16); un altro paziente inviatoci con la diagnosi di ascessi polmonari multipli, presentava grosse gomme ulcerate del polmone sinistro (fig. 17 e 18). La diagnosi di probabilità fu posta in ognuno in base ai caratteri morfologici delle caverne; in tre essa fu confermata dalla W. e dai risultati della cura specifica; in uno dall'autopsia; in un quinto, portatore anch'esso di una formazione sottoclaveare destra, interpretata come gomma ulcerata, la W. fu costantemente negativa, ma la lesione scomparve rapidamente con il trattamento antiluetico (fig. 19, 20, 21) (1).

Le *gomme multiple* si impiantano in genere sulla bronchite cronica sclerotica sopra descritta, e costituiscono ammassi infiltrativi immersi in una trama fortemente iperplastica (fig. 22).

La diagnosi clinica è per lo più impossibile e solo l'indagine radiologica mette in evidenza, oltre che le caratteristiche lesioni bronchitiche, la presenza di addensamenti nodulari, di grandezza variante da una lente ad una ciliegia, sempre a limiti indecisi, spesso difficilmente riconoscibili in mezzo all'esagerazione ed all'alterazione profondissima del disegno polmonare.

Le *gomme miliari* non sono da noi mai state riscontrate radiologicamente su più di 200 osservazioni. La spiegazione di ciò può essere trovata nell'anatomia patologica. Le gomme miliari sono descritte infatti come piccoli ammassi nodulari che non superano le dimensioni di una capocchia di spillo, associati ad una infiltrazione linfocitaria diffusa, il tutto immerso in un tessuto

(1) Ci risulta che, dopo circa un mese, questo malato ebbe una recidiva sotto forma di cangrena polmonare. Ricoverato in altro padiglione, per la costante negatività della R. W., non fu più sottoposto a cura antiluetica, ma gli venne praticato un trattamento emetinico dal quale non trasse alcun giovamento. Egli morì poco appresso.

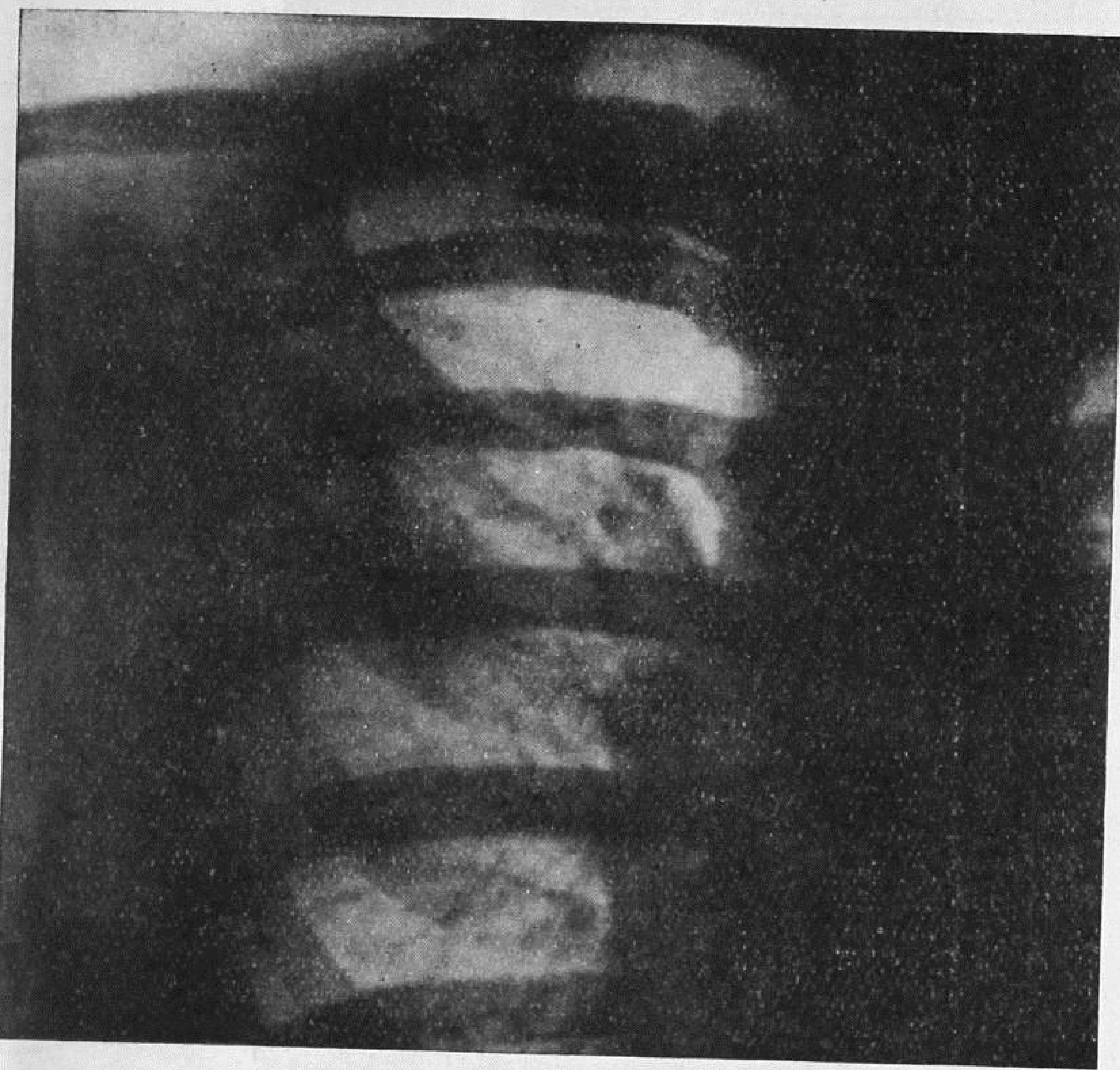


Fig. 11. — Gomma ulcerata della regione sottoclaveare D.

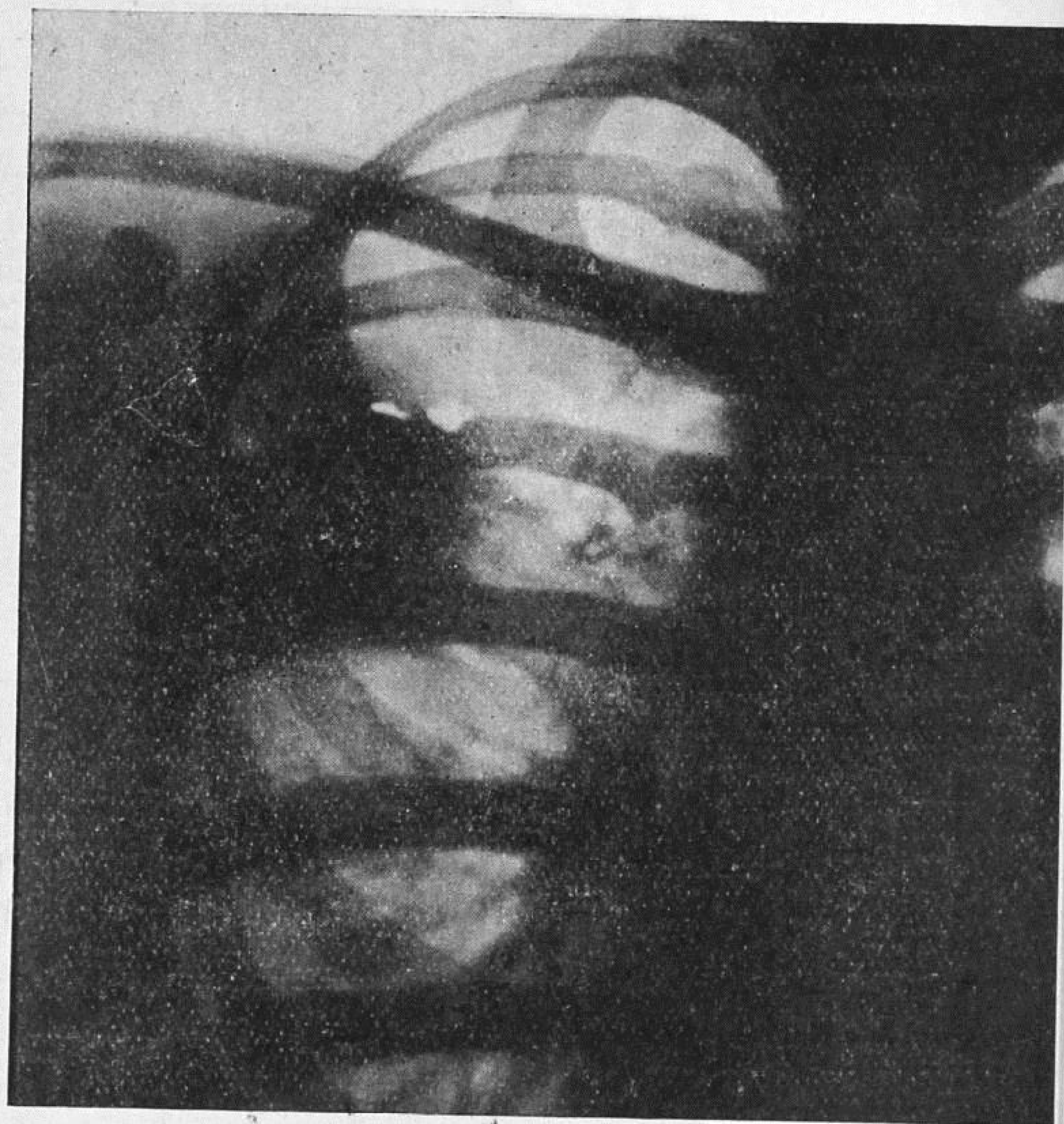


Fig. 12. — Stesso caso (v. fig. prec.) alla terza iniezio di bismuto (scomparsa della cavità).



Fig. 13. — Stesso caso alla fine della cura; completa *restitutio ad integram*.



FIG. 14. — Gomma ulcerata della regione sottoclaveare S.



FIG. 15. — Stesso caso alla fine della cura bismutica (completa *restitutio ad integrum*).



FIG. 16. — Aneurisma aortico e gomme ulcerate alla base D. proiezione O. A. D. (autopsia).

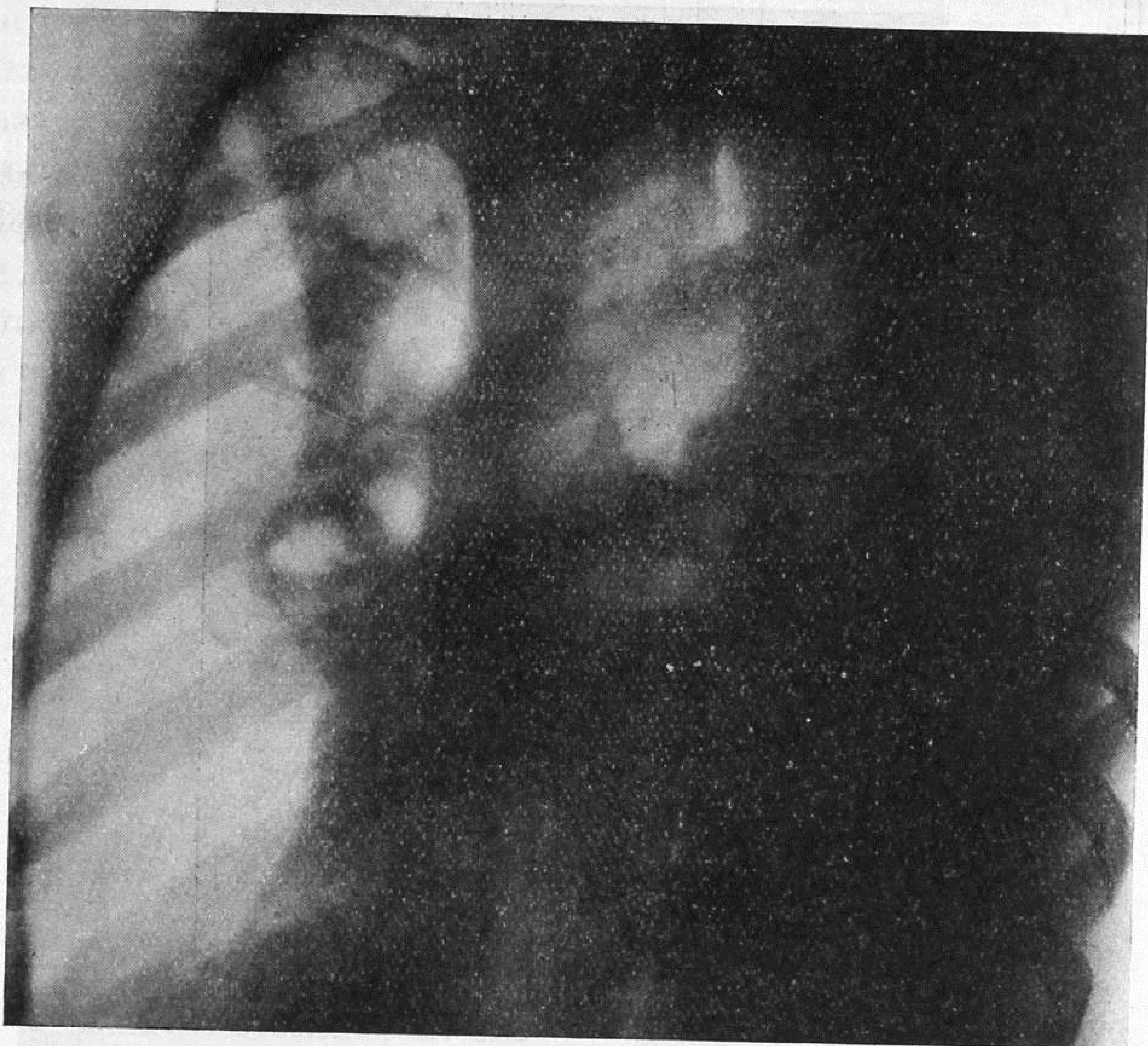


FIG. 17. — Grosse gomme multiple ulcerate del polmone S. (proiezione O. A. S.).



FIG. 18. — Stesso caso dopo cura antiluetica. La sede della cavità è appena riconoscibile per un disordine della trama.



Fig. 19. — Gomma ulcerata della regione sottoclaveare D. (?)



Fig. 20. — Stesso caso dopo due iniezioni di neosalvarsan (scomparsa della cavità).



Fig. 21. — Stesso caso alla quinta iniezione; completa *restitutio ad integrum*.

polmonare addensato e sclerotico. Crediamo quindi che l'aspetto radiologico dei polmoni sia quello da noi già descritto per le forme sclerotiche e che quindi, in mezzo al disordine ed all'ispessimento della trama, le delicate e minuscole immagini dovute alle gomme miliari possano venire completamente confuse e nascoste. D'altra parte non si può e non si deve dare alla forma miliare della lue lo stesso significato di quella tubercolare. Non si tratta di una disseminazione embolica, come nella tubercolosi, ma di una localizzazione multipla. Il nome di *miliare* va inteso solo nel senso della dimensione. Il numero dei focolai gommosi, non è quindi straordinariamente grande, e viene perciò a mancare uno dei fattori che permette la loro visibilità. Infatti solo molti tubercoli che siano allineati e che vengano presi d'infilata da un sottile

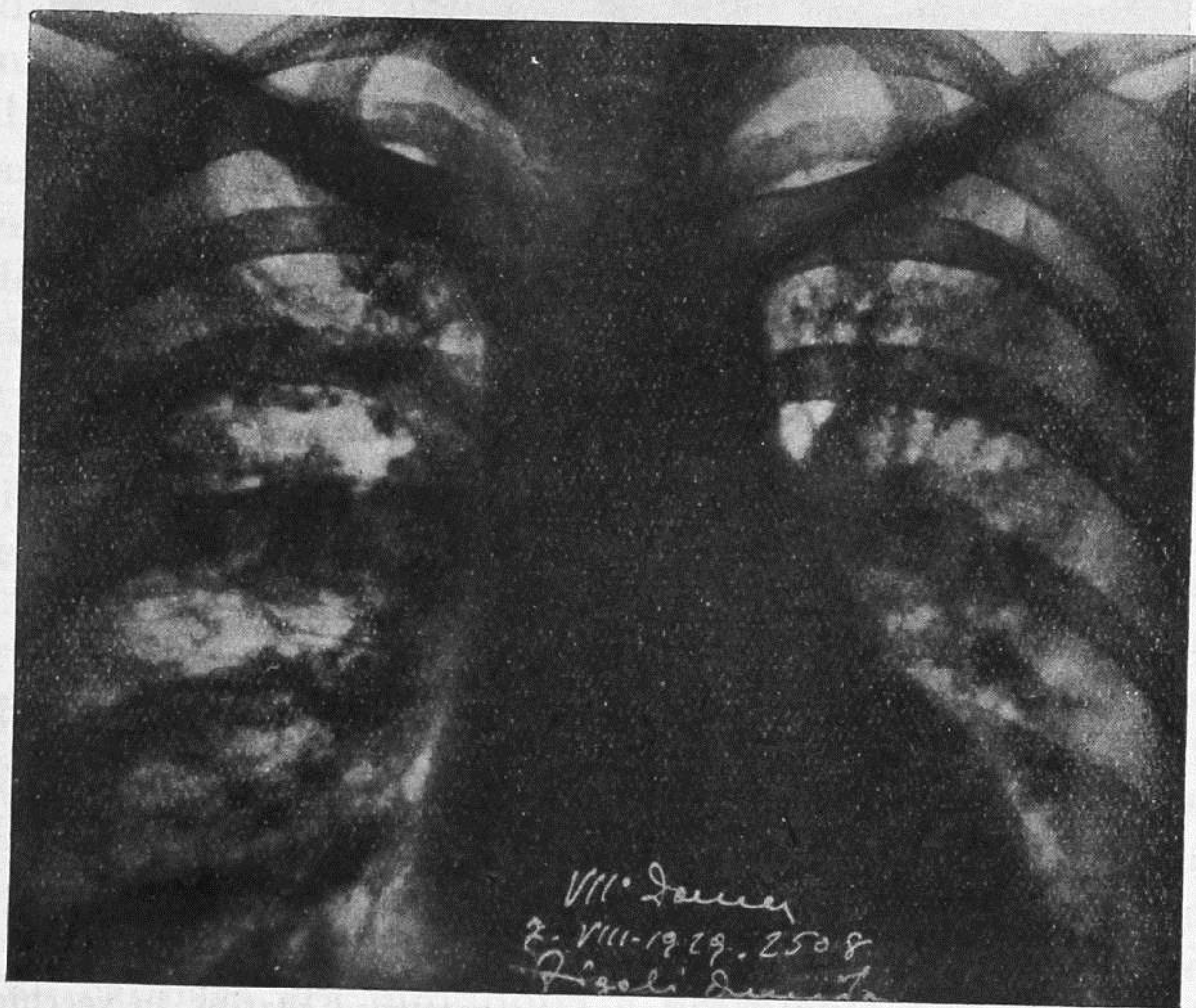


FIG. 22. — **Gomme multiple in bronchitico cronico (notare l'integrità degli apici).**

pennello di raggi X, possono dare un'immagine su di una pellicola fotografica, mentre un solo follicolo, e per le sue piccole dimensioni, e per l'effetto delle radiazioni secondarie, e per la sua scarsa densità, non è capace di arrestare sufficientemente il percorso dei raggi X, e di fornire quindi un'immagine abbastanza opaca, da essere rivelata in un radiogramma, anche perfettissimo (Busi).

In molti dei nostri radiogrammi, eseguiti in bronchitici cronici luetici, si osservano addensamenti nodulari di dimensioni varie, alcuni piccolissimi, altri un poco più voluminosi, fino alla grandezza di un piccolo pisello, che possono essere interpretati come l'espressione radiologica di focolai gommosi submiliarici e di piccole gomme disseminate.

Ripetiamo che mai ci è occorso di osservare un quadro anche lontanamente paragonabile alla tubercolosi miliare acuta e subacuta.

Riassumendo: la diagnosi delle forme gommose polmonari è essenzialmente radiologica. Le gomme si presentano sotto l'aspetto di ombre rotondeggianti a limiti non netti, di grandezza varia, isolate (*gomme solitarie*) o molteplici (*gomme multiple*); quando sono solitarie le abbiamo vedute occupare spesso la regione sottoclaveare destra, il che ci induce a credere che

essa sia un luogo di elezione, non solo per il reinfetto tubercolare, ma anche per il virus sifilitico. Le gomme possono ulcerare (la loro ulcerazione è stata da noi rilevata quasi costantemente); appaiono allora come cavità a limiti nettissimi, più o meno irregolari, scavate nel tessuto addensato, contenenti o no, piccole quantità di liquido. Questi caratteri le fanno differenziare dalle caverne caseose, e da quelle formatesi in seno a focolai cangrenosi o ascessuali.

Mai abbiamo riscontrato la forma anulare, ad anello sottile, caratteristica della tubercolosi.

Le gomme possono trovarsi in un parenchima polmonare relativamente

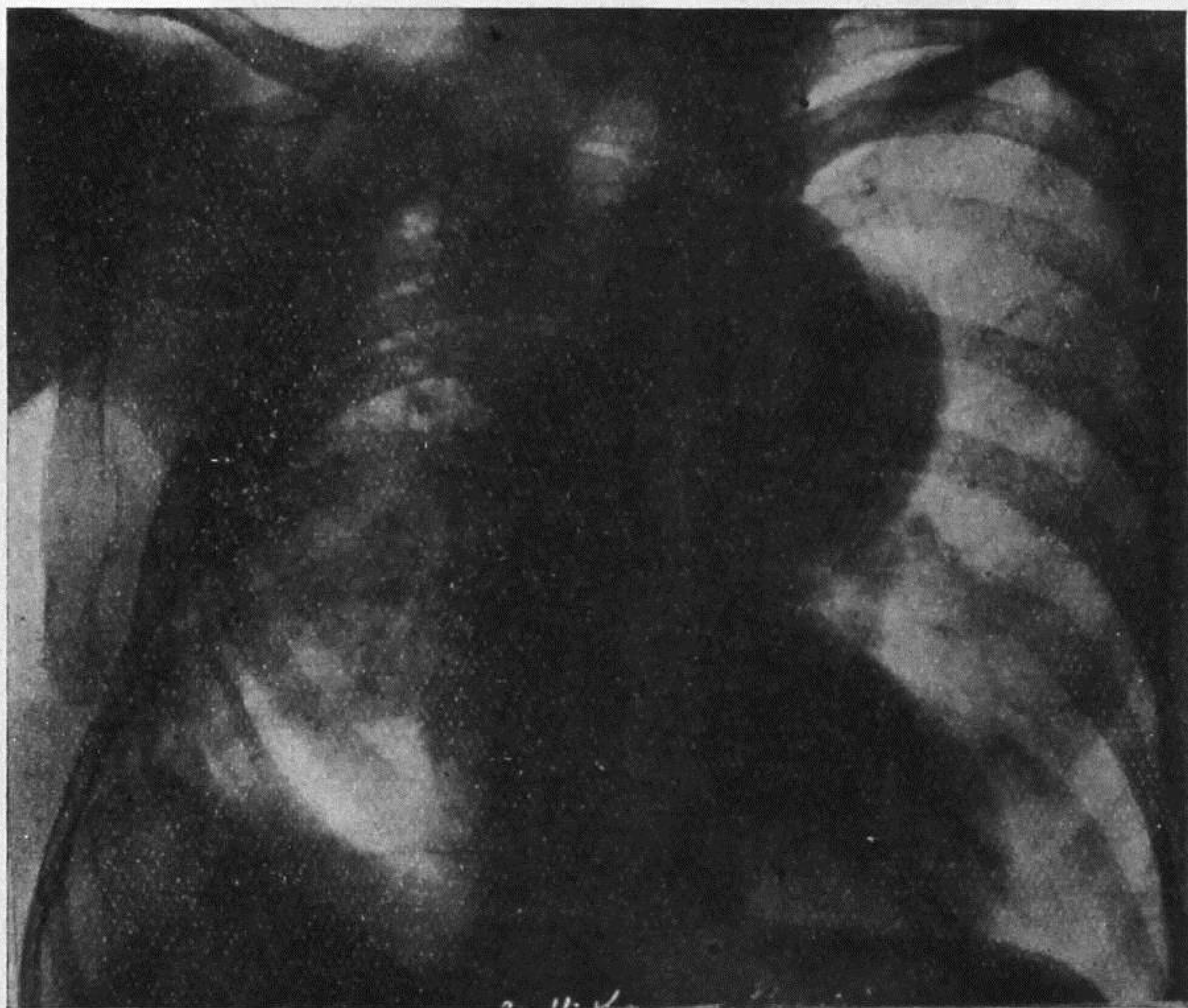


Fig. 23. — Vasta deformazione toracica per processo gommoso guarito, in vecchio luetico aneurismatico non curato (autopsia).

indenne, e quindi radiologicamente pressochè normale; ovvero in polmoni già in preda a gravi alterazioni del tipo bronchitico cronico. Le grosse gomme solitarie si riscontrano più facilmente in parenchimi quasi normali, mentre le piccole gomme multiple si accompagnano alla forma bronchitica cronica sclerotica.

Molto probabilmente le gomme miliariche, che noi non abbiamo mai rilevato sotto forma di granulia disseminata paragonabile a quella tubercolare, si associano e si confondono alle lesioni dovute alla bronchite cronica.

Esiti delle forme gommose. — Quando le gomme polmonari guariscono, si può avere la *restitutio ad integrum* completa o la formazione di cicatrici.

In seguito a cura salvarsanica noi abbiamo veduto scomparire rapidamente dei voluminosi infiltrati sottoclaveari ulcerati e scavati da grosse cavità, senza lasciare la più piccola traccia.

Qualche volta in luogo della lesione, sempre sotto l'influenza della cura, residua una lieve disorganizzazione della trama. Dai nostri reperti sembrerebbe che solo le forme non trattate guariscano con vaste cicatrici, capaci di deformare più o meno profondamente la morfologia dei campi polmonari e del loro disegno (fig. 23).

Nelle forme bronchitiche croniche, dove la sclerosi connettivale interstiziale raggiunge il più alto grado, è, a volte, molto difficile decidere se alcuni addensamenti nodulari assai irregolari siano dovuti ai processi infiltrativi in atto o ai loro esiti. Ad ogni modo resta stabilito che, contrariamente a quanto si pensava, le forme gommose, specialmente se ben curate, possono guarire con una completa restituzione ad integro, senza lasciare la più piccola traccia.

d) Calcificazione dell'arteria polmonare (Arillaga). — Colpisce individui nell'età media della vita; essi presentano una triade clinica caratterizzata: 1) da dispnea intensa e continua; 2) da cianosi dapprima passeggera, poi permanente che raggiunge i più alti gradi ed è paragonabile alla cianosi congenita; 3) da poliglobulia elevata.

Gli ammalati inoltre possono presentare emottisi, dolori retrosternali paragonabili a quelli dell'aortite, vertigini, sonnolenza, bronchite asmatica, accessi di asma notturno. Il cuore prevale nella sua sezione destra ed il secondo polmonare è fortemente rinforzato.

Noi abbiamo osservato una donna in cui i sintomi clinici, deponenti per una sclerosi dell'arteria polmonare, erano marcatissimi; si trattava di una sessantenne che da circa venti anni soffriva di tosse ed espettorato; erano poi insorti accessi asmatici, prevalentemente notturni, accompagnati da dolori retrosternali, aggravati negli ultimi tempi. Quando si presentò alla nostra osservazione aveva cianosi spiccata, dispnea continua che si accentuava al più piccolo sforzo, e narrava di avere avuto, un mese prima, emottisi gravissima; da allora piccole emottisi si erano verificate quasi giornalmente. L'esame obbiettivo mostrava solo i segni di una bronchite cronica ed il rinforzo del secondo tono sulla polmonare; l'esame del sangue dette iperglobulia spiccata (8 milioni di emazie per mmc.). L'indagine radiologica rivelò un'accentuazione della trama polmonare come riscontrasi nei processi bronchitici cronici, ma non mostrò calcificazione dei rami dell'arteria polmonare. L'ombra cardiaca era ingrandita e prevalente nella sua sezione destra. La reazione di W. riuscì positiva completa e si apprese poi che il marito, dal quale non aveva mai avuto figli, era deceduto in giovane età per demenza paralitica.

La cura specifica, per vero, non sollevò molto le condizioni della paziente.

Secondo le descrizioni che ne sono state date, il reperto radiologico è il seguente: il tronco principale del vaso si presenta per lo più ectasico e produce un'accentuazione dell'arco medio di sinistra, nella sua porzione superiore; in esso si possono notare aree di opacità maggiore da ascriversi a placche calcificate; le calcificazioni si estendono in genere lungo i rami polmonari di maggiore calibro (in vicinanza dell'ilo) che appaiono varicosi, molto opachi e qua e là nettamente limitati da un sottilissimo margine di opacità calcarea. Se presi di infilata, essi sono circondati da un anellino opaco, irregolare, quasi mai però completo.

Questo reperto, almeno in Italia, è estremamente raro, non essendo stato mai da noi osservato sia nei luetici, che nei non luetici, su molte migliaia di toraci venuti alla nostra osservazione radiologica.

La gravità della sindrome clinica dipende naturalmente dall'estensione del processo. Molti autori, in questi ultimi tempi, e fra questi Vaquez, hanno negato la natura luetica nell'arteriosclerosi dell'arteria polmonare. Pur non

avendone avuto alcun riscontro radiologico, dobbiamo tuttavia riconoscere che le alterazioni del tronco principale e dei grossi rami dell'arteria polmonare sono molto frequenti nelle affezioni luetiche del polmone, come abbiamo potuto riscontrare nei nostri casi venuti all'autopsia (fig. 24).

e) *Forma essudativa.* — Esiste una forma essudativa nella sifilide polmonare?

Gli anatomopatologi, pur riconoscendone la rarità, l'ammettono (Hiller, Homolle). Si tratterebbe secondo questi autori, di broncopolmoniti desqua-

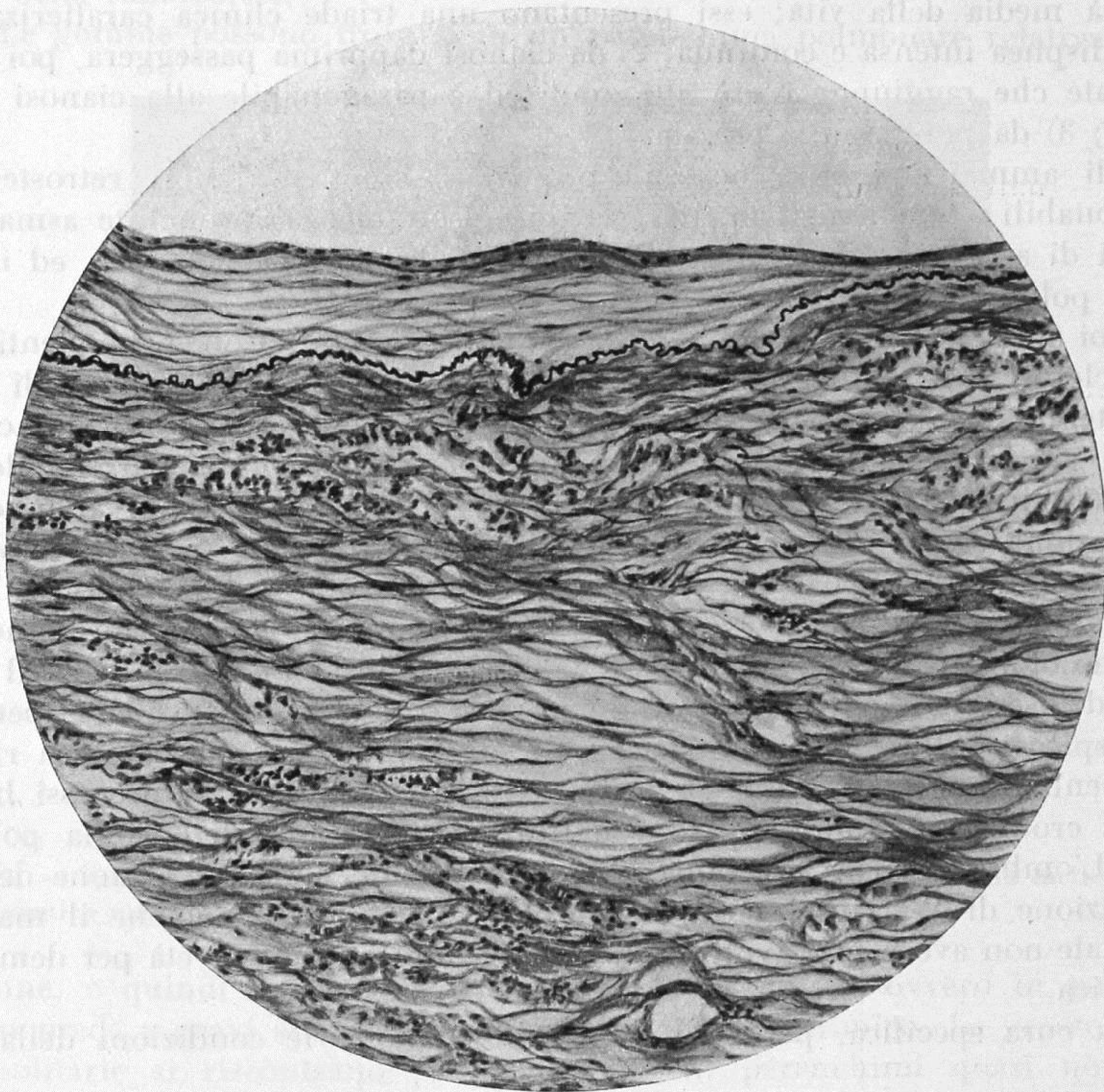


Fig. 24. — Alterazioni luetiche dell'arteria polmonare.

mative, caratterizzate dalla presenza, nel lume alveolare, di un numero più o meno grande, a volte grandissimo, di elementi cellulari voluminosi, provenienti dall'epitelio dell'alveolo desquamato: gli essudati liquidi sono scarsi; quando sono piuttosto abbondanti e conferiscono al polmone un aspetto macroscopico speciale simile a quello della polmonite liscia tubercolare, danno luogo alla così detta (Hiller) *polmonite gelatinosa sifilitica.*

Bisogna però ammettere che, più che una forma anatomica a sè, la forma essudativa costituisce un fenomeno di reazione perifocale, specialmente intorno alle lesioni gommose, che può aversi, come già dicemmo, anche nelle forme interstiziali di origine bronchitica cronica. In queste ultime non è però possibile stabilire in modo sicuro se essa sia dovuta unicamente al fattore luetico, od all'estendersi agli alveoli, del processo infiammatorio cronico bronchiale, a cui certamente concorre la flora batterica contenuta

nei bronchi stessi ed esaltata per le favorevoli condizioni create dall'infezione sifilitica. Due nostre osservazioni però farebbero supporre con molto fondamento, che la broncopolmonite luetica terziaria possa esistere anche come forma a sè.

Si trattava di moglie e marito; quest'ultimo, luetico confesso, aveva contagiata la consorte; entrambi presentavano reazione di W. positiva completa. A distanza di poco tempo l'uno dall'altro, furono colpiti da febbre elevata (sui 39°) di tipo continuo remittente, iniziata con brivido; susseguirono tosse, espettorato, dolori toracici.

Dopo qualche giorno di degenza in casa senza alcun miglioramento, si fecero ricoverare al 7° Padiglione del Policlinico, allora diretto dal prof. Arcangeli, dove, oltre ai sintomi suddetti, non fu riscontrato loro nulla di obbiettivo. Solo in seguito comparvero in entrambi dei finissimi rantoli, non accompagnati da riduzione di suono, situati nelle regioni infrascapolari. Fu fatta diagnosi di broncopolmonite influenzale. L'esame radiologico riuscì completamente negativo. Dopo circa un mese e mezzo, rimanendo lo stato dei pazienti del tutto invariato, si avanzò l'ipotesi di un processo tubercolare. Fu ripetuto l'esame radiologico, che rimase negativo e fu ricercato attentamente ed a più riprese il bacillo di Koch, che mai fu trovato.

Data l'infezione luetica in atto e la positività della R. W. si iniziò un trattamento neosalvarsanico.

Subito dopo le prime iniezioni, la febbre, che si era mantenuta costantemente sui 38-39°, discese rapidamente sui 37,5, i rantoli si ridussero di estensione, lo stato generale, che era andato rapidamente decadendo, cominciò a riprendersi ed alla fine della cura i pazienti vennero dimessi completamente guariti. A distanza di sette mesi fu ripetuto ad entrambi un esame radiologico del torace; nell'uomo si riscontrarono delle calcificazioni piccolissime, le quali sembravano ripetere il disegno degli alveoli polmonari con immagini simili a quelle che si vedono nelle iniezioni endobronchiali di lipiodol, giunte fino alle ultime ramificazioni dei bronchi ed agli alveoli stessi. Esse erano situate in quei distretti del polmone, nei quali si ascoltavano i rantoli (fig. 25 e 26).

In due individui quindi, certamente luetici e contagiati dallo stesso stipite di germi, si è avuto uno stesso quadro morboso polmonare, clinicamente da classificarsi di natura essudativa e che cedette rapidamente, dopo un paio di mesi di inutili tentativi, solo al trattamento antiluetico. Tuttociò è evidentemente suggestivo per fare ammettere una forma polmonare essudativa della sifilide terziaria. Contro di essa starebbe l'esito in calcificazione ritenuto assai raro nella lues. La eccezionalità del processo può spiegare la eccezionalità dell'esito.

Sembra inoltre assai strano che in individui, contagiati certamente dallo stesso germe, si siano prodotte così identiche lesioni e così fuori dell'ordinario. Ciò potrebbe far avanzare l'ipotesi che solo un determinato stipite di spirochete sia capace di produrre lesioni polmonari di questo tipo.

Dopo la loro dimissione dall'ospedale abbiamo continuato a seguire per circa tre anni questi due interessanti ammalati: la donna, che si è annualmente curata, non ha presentato altri fatti degni di nota. Il marito invece, malgrado abbia anche lui praticato scrupolosi trattamenti, ha continuato ad avere lievi disturbi dell'apparato respiratorio a tipo di bronchite cronica, aggravantesi un poco nella stagione invernale. Circa due anni fa,



Fig. 25. — Forma essudativa della sifilide polmonare (?). Primo radiogramma negativo per alterazioni parenchimali. Si nota solo una sclerosi interlobare.



Fig. 26. — Stesso caso: secondo radiogramma a sette mesi di distanza dal primo; presenza di numerose piccole calcificazioni parenchimali a tipo alveolare.

inoltre, è stato colpito da nefrite, passata poi allo stato cronico, che migliora per qualche tempo durante e dopo le cure antiluetiche.

L'aspetto radiologico del polmone è rimasto assolutamente invariato per ciò che riguarda le calcificazioni, ma si sono accentuati i segni di bronchite cronica.

Possiamo ora domandarci perchè il radiogramma, eseguito nel periodo più florido della malattia, dette esito negativo?

Con ogni verosimiglianza la calcificazione deve essere avvenuta nelle pareti alveolari e nelle finissime ramificazioni bronchiali. Il processo infiammatorio deve essersi probabilmente insediato nella parete degli alveoli e dei bronchioli senza però estendersi a tutto un acino, dando perciò luogo a focolai disseminati vicini, ma non confluenti. Nell'alveolo si deve essere stabilita una reazione essudativa, che ha prodotto i fenomeni acustici. Nè processi infiammatori, nè reazioni essudative, devono avere mai raggiunto una estensione, un volume ed una densità tali, da produrre ombre radiologicamente dimostrabili.

*
* *

Nel chiudere questo lavoro mi rivolgo, con animo grato, all'amico carissimo e collega Ernesto Bolaffi il quale ha strettamente collaborato con me nello svolgimento di esso, studiando clinicamente ed anatomopatologicamente la maggior parte dei casi utilizzati, nel periodo in cui fu aiuto del prof. U. Arcangeli al VII Padiglione del Policlinico; egli mi fu, inoltre, largo di osservazioni e consigli veramente preziosi.

Al prof. Arcangeli, ispiratore di queste note, il mio vivo ringraziamento.

RIASSUNTO

L'autore ha compiuto uno studio clinico, anatomo-patologico e radiologico nella sifilide polmonare.

Egli distingue una forma pertussoide; una forma bronchitica cronica asmatica enfisematica; una forma gommosa; la sclerosi dell'arteria polmonare; una forma essudativa (dubbia).

Dall'osservazione di moltissimi casi, protratta per oltre quattro anni, ritiene, concordemente a quanto pensa il prof. Arcangeli, che la forma più comune di sifilide polmonare sia costituita dalla bronchite cronica asmatica enfisematica.

LETTERATURA CLINICA E ANATOMO-PATOLOGICA.

ABECASSIS. *Contribution à l'étude de l'origine syphilitique, dilatations bronchiques.* Thèse de Lyon, 1910.

ALLENDE IGNAZIO. *Un caso de sifilis à localización múltipla sobre varios órganos y serosas.* Rivista de la Sociedad Médica Argentina, 1907, pag. 137.

ANDRAIN. *Contribution à l'étude diagnostique et clinique de la syphilis pulm.* Caen., 1905.

ARNOLDI W. Berl. Klin. Woch., 1921, p. 29.

ASSMANN H. Klinische Röntgendiagnostik, 4 ediz., 1929, p. 342.

BALABAN. Röntgenpraxis, 2, n. 15.

BALZER (F.). *Syphilis trachéo-bronco-pulmonaire. Traité de médicine* de BROUARDEL et GILBERT, VII, 1900, pag. 781.

ID. *Sifilide dei polmoni*, *Trattato di* GILBERT e THOINOT, vol. XXIX, p. I.

BALZER. *Traité* BILBERT, CARHOT, t. XXX, 1922.

BARTHELEMY. Congrès de la tuberculose, Paris, 1905.

BAUER R. Wien. Klin. Woch., 1912.

BAUMEL. *Sur un cas de pseudo-tuberculose pulmonaire, fonction de syphilis héréditaire tardive.* Gaz. des Hôp., 29 mars 1904, pag. 357.
BELLOMONTE. *Reazione di Noguchi nella sifilide ereditaria.* La Pediatria, 1915, n. 8, p. 591.
BENSAUDE et EMERY. *Syphilome intrathoracique (probablement bronco-pulmonaire) simulant un cancer du médiastin.* Société Méd. des Hôpit. de Paris, 1913, n. 3, pag. 137.
ID. ID. *Sifilide bronco-polmonare confusa col cancro del mediastino.* Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1913; Rif. Med., 1913, pag. 191.
BERBLINGER. M. M. W., 1927, p. 1775; Med. Klin., 1927, p. 1330.
BERGERHOFF M. Fortschr. Röntgenstr., vol. 42, p. 478.
BERIEL. *Syphilis du poumon chez l'enfant et chez l'adulte,* 1907.
BLANCHÈS. *Pleuro syph. secondaire.* Thèse Paris, 1912.
BOHM. Klin. Woch., 1928, 8.
BODIN. *Spirochète pallide dans la syphilis héréditaire.* Soc. de Dermat., 13 juillet 1925.
BOURCY. *Syphilis pulmonaire. Traité de thérapeutique pratique* de A. ROBIN, t. I, 1912, pag. 305.
BRANDENBURG W. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 10, 2.
BRELET. *Lesioni pleuriche nei sifilitici.* Gaz. des Hôp., 8-VII-1914; Policlinico, Sez. pratica, 1915.
CADE et JAMBON. *Sur le lésions bronco-pulmonaire de la syphilis tertiaire.* Arch. de Méd. exp. et Anat. path., nov. 1905.
CADE et SAVY. *Syphilis et dilatation bronchique.* Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 30 janvier 1906; Lyon Méd., 1906, I, p. 345.
CANALE PIETRO. Riv. Clin. Med., 31, 1930, p. 1, 39.
CARRERA. The Amer. Journ. of Syph., janvier 1920.
CITRON. *Die Syphilis.* KRAUS-BRUGSCH, II Bd., II vol., I parte, p. 1243.
COLLET et BALLIVET. *Tabes; arthropaties thabétiques; dilatation des bronches.* Soc. des Sc. Méd. de Lyon, 23 mai 1900; Lyon Méd., II, 1906, pag. 236.
CUBE. Virchows Arch., 82, p. 516.
CURSCHMANN. M. m. W., 1922, 7.
DEIST. *Jahresber. Tuberkuloseforschung,* 1928, p 545; Klin. Woch., 1929, 7.
DENKER A. *Ueber broncoskopisch diagnostizierte Tracheobronchial- und Lungensyphilis.* Deutsche Med. Woch., 1912, pag. 11.
DEUTSCH. Fortschr. Röntgenstr., 24, p. 541; Virchows Arch., 219, 1915; Med. Klin., 1916, p. 34.
DIEULAFOY. *Manuel de Pathol. interne,* 14e édit., 1914, I; Archives générales de Médecine, 1906, pag. 224.
DOCIMO. Zentralblatt f. Tbk., 32, 5/6, p 311.
DÜNNER VON LEESER e BLUME. *Die Lungensyphilis des Erwachsenen.* Tbk. Bibliothek Beihefte für Zeitschrift für Tuberkulose Leipzig, Johann Barth.
EDELMANN. Wien. Med. Woch., 1919, 49.
ELIZALDE. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 85, 1921, p. 958.
ELIAZEDE P. *An. Pat. y patogenica de la sif. pulmonar.* Buenos Aires, 1919.
FISCHER A. D. m. W., 1629, p. 1721.
FOURNIER E. *Traité de la syphilis,* vol. II, 1906. Id. Ac. de Méd., 19 nov. 1878.
FRANK J. P. *De curandis hominis morbis (Phtisis et lue venerea),* 1807.
FRÄNKEL. M. m. W., 1909, p. 1207.
FREUND in FINGER. *Handb. d. Geschlechtskrankh.,* III, 3, 2, p. 2259.
JAMBON. *Le treponema pallidum de Schaudinn dans les tissus des hérédo-syphilitiques.* Th. de Lyon, Juillet 1907.
JEANSELME, VERNES, BLOC. Soc. Méd. Hôp., février 1914.
GASTON. Soc. Méd. de Paris, n. 9, 1923.
GÄHWYLER. M. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 57, 1924, n. 3.
GATÉ, DECHAUME et GARDÉRE. Journ. de Méd. de Lyon, 20, X, 1929.
GAUCHER et LONSTRE. *Deux cas de syphilis héréditaire simulant la tuberculose.* Soc. de dermat. et de syphiligr., 4 mai 1905.
GOLDSCHEIDER. D. m. W., 1982, 46.
GRANDIDIER. Berl. Klin. Woch., 1875, p. 195.
GROEDEL. M. m. W., 1919, 7 und. 12; in Kraus-Brugsch, III, p. 409, 1923; M. m. W., 1923, p. 132; Fortsch. Röntgenstr., 1927, 36.
GÜRICH. M. m. W., 1925, p. 980.
HAMMER. Wien. Kl. Woch., 1930, II, p. 1423.

v. HANSEMANN. M. m. W., 1901, p. 811; Berl. Klin. Woch., 1911, 2; Virchows Arch., 220, 1915.
HERXHEIMER in LUBARSCH-OSTERTAG. Ergebnisse, 906, p. 301; D. m. W., 1911, 10; Grundriss d. pathol. Anatomie, Wiesbaden, 1927.
HOMMA u. HAGENAUER. Wien. Klin. Woch., 1925, p. 269.
KAYSER, CURT. Berl. Klin. Woch., 1913, 21; 1919, p. 733; Fortschr. Röntgenstr., 22.
KELLNER F. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 76, 4/5, p. 523.
KARSHNER, CLYDE F. Journ. of the Michigan State Medical Society, 24, p. 205, 1925.
KAUTZ. Fortschr. Röntgenstr., 30.
KIRCHHEIM. D. m. W., 1916, p. 152.
KOCH. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., II Tagung
KRAUSE. Ztschr. f. Röntgenkunde, X.
KREMSER. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 76, I, p. 79.
KROHN-GÜNTHER. Diss., Münster, 1929.
LAILLER. *Observation d'un syphilitique atteint de pneumopathie, avec une expéctoration analogue à celle des dilatations bronchiques; mort malgré le traitement, pas l'autopsie.* Th. de LANDRIEUX (obs. 11).
LANCEREAUX. *Traité d'anatomie pathologique; Traité de la syphilis*, 1873; Gaz. des Hôp, 1877, n. 125 (*forme sclérogommeuse*); *Forme avec sclérose et bronchectasie, association avec foie scléreux; échec du traitement.*
LANDSBERG. Virchows Arch., 277, p. 583.
LANGERHANS. *Cas de « phtisie syphilitique » guéri par un traitement prolongé mais sans signes cavitaires.* Virchows Arch., vol. 75, pag. 184.
LANGOVOI. *Cas guéri par le traitement, mais sans signes cavitaires.* Wratch, 1897, n. 1; recens.: Annales de Derm. de Syph., 1897, p. 696.
LEPEHNE. Med. Klin., 1930, 36
LIEBMANN. M. m. W., 1919, 23; Ztschr. f. Klin. Med., 90.
LINDVALL u. TILLGREN. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 24.
LISSER. *Syph. of the lung.* Amer. med. Journ., marzo 1918, pag. 356.
LEPINE. *Dextrocardie causée par la rétraction du poumon droit consécutive à une peribronchite syphilitique avec adhérences pleurales.* Soc. Méd. d. Hôp., 26 mai 1899. (*Sclerose et dilatation bronchique*).
LETULLE. Presse Méd., 1909.
LOSSEN. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 66, 6, p. 761.
LÜDIN. Fortschr. Röntgenstr., 34.
MANCA CARLO. *Contributo anatomo-patologico allo studio della sifilide del polmone.* Arch. Sc. Med., 52, p. 592, 1928.
MATTHES. *Differentialdiagnostik*, 6 Aufl., 1929.
MEINICKE. Medizin. Welt., 1931, 9.
MUNRO. Edinbourgh med. Journ., 1924, p. 139; Lancet, 203, p. 1376, 122.
NAEGELI. Röntgenpraxis, 2, p. 223, 1931.
NATHAN. M. m. W., 1919, 7.
PANCRITIUS. *Ueber Lungensyphilis*, 1881.
PEDRO ELIZALDE. *An. Path. de sifilis pulm.* Buenos Aires, 1920.
PLIENINGER. Ztschr. f. Tbk., 67, 2/3, p. 152.
PONTANO. *Contributo alla conoscenza clinica e radiologica della sifilide polmonare.* Policlinico, Sez. prat., 1920.
RAFFAUF u. LENTRODT. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 57, p. 381.
RENZI. *Un caso di sifilide del polmone.* Gazzetta degli Ospedali, 1904, pag. 149.
RITTER. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 52, 4; Therapie d. Gegenw., 1927, 6/7.
ROCHOU. *Pleur. syph.* Gazette des Hôpit., 1897.
RIST et KINDBERG, ACHARD et RAMOND. Soc. Méd. Hôp., 1909, a. XXVIII.
RITTER. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 52, 4; Therapie d. Gegenw., 1927, 6/7.
RIZER. R. J. Ann. Woch., 1909, p. 1993; M. m. W., 1918, 5, 1992; D. m. W., 1918, p. 1040.
ROMBERG. M. m. W., 1918, 5, 1266.
ROSENHAGEN H. Fortschr. Röntgenstr., 38, p. 353.
ROTHSCHILD. M. m. W., 1918, 43; 1919, 7.
SACHARJIN. Berl. Klin. Woch., 1878, 35.
SAMSON. Ztschr. f. Tbk., 39, 3.
SCHILLING. Fortschr. Röntgenstr., 37, 1928.
SCHINZ. *Lehrbuch d. Röntgendiagnostik.* Leipzig, 1928.
SCHLESINGER. *Handb. d. Geschlechtskrankh.* III, I, 559; Syphilis und innere Med., 1928, III; Med. Klin., 1930, I.

SCHMOLLER. Fortschr. Röntgenstr., 31, 4, 1924.
SCHMORL. Path. Ges., 1907, XI.
SCHNITZLER. Wien. Klin. Woch., 1923, S. 829.
SCHÖNFELD. M. m. W., 1918, 50.
SCHRÖDER. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 1918, 49; M. m. W., 1919, p. 1401; BRAUER. Handb. d. Tbk., 2, p. 680; Tuberkulose, 124, 33.
SERGENT, RIBADEAU, DUMAS, BABONNAT. *Syphilis*, 1925, pag. 312. Ed. Maloine & Fils, Paris.
SERGENT. *Syphilis et tuberculose*. Paris, 1907.
ID. *Pleurésies de syphilitique*. J. de Méd. et de Ch. pratiques, 1913.
ID. *Etudes cliniques sur la Tbk.*, 1919.
ID. *Médiastinite syph. et aneur. de l'aorte*. Presse Méd., 13 Juillet 1912.
SERGENT et CATTENOT. Acad. de Méd., 1° mai 1923.
SIUGHU. Wien. Klin. Woch., 1910, 26.
SMITH D. Th. Journ. Americ. Med. Assoc., 94, 1930, 23.
STAUB u. OTTEN. Beitr. z. Klin. d. Tbk., 24.
STÖRK. Mitteil. d. Ges. f. inn. Med. Wien., 1912, 62.
SUGAI. Ztrbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 20, Nr. 5.
TUNAKA. Virchows Arch., 208, 1912.
TURNBULL u. KONSTAM. Lancet, 1929, II, p. 756.
WATKINS. Americ. Journ of Roentgenol., 1921, 8.
ID. The Amer. Journ. of Syphilis, ottobre 1917.
WEBER. Fortschr. Röntgenstr., 17.
WEYS. Beitr. z. Klin. der Tbk., 54, 3.
WILMANS. M. m. W., 1916, 42.
WINDHOLZ FRANZ. Virchows Arch., 269, p. 384; 272, p. 76.
WINKLER. M. m. W., 1922, 18.

BIBLIOGRAFIA RADIOLOGICA DAL 1930 AL 1933.

ALLISON R. G. *Pulmonary syphilis*. Amer. J. Roentgen., 22-21-24, 1929.
ARCANGELI U. *La sifilide nella seconda metà della vita*. Ediz. Policl. 1925.
BALABAN J. *Zur Frage über die späte kongenitale Syphilis der Lunge, im Röntgenbild*. Röntgenprax., 2, 709-711, 1930.
BERGERHOFF W. *Interstitielle Lungenlues*. Fortschr. Röntgenstr., 42, 478-485, 1930.
BRUNETTI. *Su un caso di sifilide polmonare*. Zbl. Rad., vol. 12, fasc. 3, p. 183.
BUA. *Contributo allo studio della sifilide tardiva dell'apparato respiratorio*. Rad. Med., 1931, pag. 1266.
BURKE E. *Pulmonary syphilis*. Brit. Journ. of veneral Dis., vol. 3, n. 2, p. 99-112, 1927; Zbl. R., B. 7, H. 6, p. 428.
BUSI A. *Tecnica-diagnostica-radiologica*, pag. 472, 2ª ediz. U.T.E.T., 1933.
CAUSSADE et FARDIEU. *Un cas d'artérite syphilitique du poumon. Considérations sur la bronchite chronique syphilitique et la syphilis artérielle du poumon*. Arch. Méd. Chir. Appar. respir., 3, 269-282, 1928; Zbl. Rad., vol. 7, fasc. 2, p. 193.
DARBOIS and SOREL. *Quelques aspects radiologiques de la syphilis*. Bull. et mém. Soc. de Rad. méd. de France, VI, 1931, 19, 250-253; The Amer. Journ. of roentg. and radium therapy, 1932, vol. XXVII, n. 6.
DECHAUSNE J. *La granulie pulmonaire syphilitique*. Labor.d'Anat. Path. Fac. de Méd. et Inst. Bacteriol. Lyon Arch. Méd. Chir. Appar. respir., 5, 127-154, 1930.
DENMAN HAROLD COMONFORT. *Syphilis of the lung. Report of a case wit hautopsy findings*. Zbl. Rad., vol. 12, fasc. 10, p. 655.
DIENST CORNELIUS. *Zur Lungensyphilis der Erwachsenen*. Röntgenpr., 4, 703-710, 1932.
FIORENTINI AUGUSTO. *La sifilide broncopolmonare. (Contributo clinico e radiologico)*.
FISCHER ANTON. *Ein Fall von gummöser Lungensyphilis*. Dtsch. med. Wschr., 1929, II, 1721-1722; Zbl. Rad., vol. 8, fasc. 3, p. 157.
GATÉ J., DECHAUME et GARDÈRE. *Granulie pulmonaire syphilitique*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 45, 581-585, 1929.
GIUNTOLI LORENZO. *La diagnosi radiologica e clinica della sifilide polmonare*. Gazz. Osp., 1929, I, 235-240.
GREER ALVIS. *Pulmonary syphilis. Report of a case*. Amer. J. Syph., 14, 195-198, 1930.
HAMMER HEINRICH. *Ueber Lungensyphilis*. Röntgenpr., 1931, fasc. 7, p. 301.
HAMMER H. *Gummöse Lungensyphilis*. Wien. Klin. Wschr., 1930, II, 1423.
HARING WILHELM. *Ueber Lungensyphilis*. Dtsch. Ges. inn. Med., 1931, p. 316.

HAMMER. *Sulla sifilide polmonare.* Arch. di Rad., fasc. 3, 1931, pag. 703.
HARTUNG ADOLPH and. FREEDMAN J. *Pulmonary Syphilis et report of three cases of acquired lung syphilis in adults, with particular reference to Röntgen. aspects.* Riass.: Zbl. f. d. ges. Rad., vol. 13, fasc. 6, 1932.
HERMAN KÁROLY. *Ueber Lungensyphilis.* Magy. Röntg. Közl., 4, 201, 2; Dtsch. Z., 224, 1930; Zbl. Rad., Bd. 11, H. 3, S. 147.
HERMAN KARL. *Ueber Lungensyphilis.* Röntgenprax., 2, 916-920, 1930.
HOCHSTETTER. *Ueber Lungenlues.* Med. Welt, 1931, n. 35, p. 1235.
HUTTER HOWARD. *Syphililic infection of the lung. Case report.* Amer. J. Röntgen., 24, 427-429, 1930.
KONSTAM GEOFFREY and HUBER M. TURUBULL. *Syphilis of the lung with pulmonary arteritis (Ayerza's disease) With a raport upon the pathological fin dings.* Cardiogr. Dep. London Hosp., Lancet, 1925, II, 756-762.
KROHN GUENTER. *Beitrag zur Kenntnis der Lungen-syphilis.* Münster Diss., 1928, p. 98.
LANDSBERG FRITZ. *Ueber den syphilitischen Pulm. lobatus.* Virchows Arch., 277, 583-594, 1930.
LIEVEN ANTON. *Die Syphilis der Lunge und Mediastinum.* Zbl. Rad., vol. II, fasc. 3, p. 159.
LUNDHOLM e MASCHER. *Zur Diagnose der Lungensyphilis.* Beitr. Klin. Tbk., 79, 647, 655, 1932.
MILANI. *La radiologia dell'apparato respiratorio.* Perugia, 1927.
PASINI GUIDO. *Sifilide polmonare e tubercolosi.* Minerva Medica, 1931.
PAVLIK M. *Fall von Lungenlues.* Fortschr. Röntgenstr., 42, 264.
RIZER ROBERT. *Syphilis of the lung.* Ann. Int. Med., 3, 452-452.
ROUBIN. *Sifiloma bronco-polmonare. Considerazioni cliniche e radiologiche.* Policlinico, Sez. prat., n. 27, 1932, p. 1058.
SCHLESINGER. *Lungentuberkulose, Syphilis.* Beitr. Klin. Tbk., 79, 750-766, 1932.
VERSÉ M. *Syphilis der Lunge und des Brustfells.* Zbl. Rad., vol. 12, fasc. 6, p. 355.
WINDHOLZ FRANZ. *Ueber erworbene knotige Syphilis der Lunge.* Path. Anat. u. Bakteriol. Inst. Krankenanst Rudolfstiftung, Wien. Virchows Arch., 272, 76-92, 1929.

II.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. G. SANARELLI.

Contributo alla emocultura del bacillo di Koch secondo la tecnica di Loewenstein.

Dott. N. FAVIA, assistente - Dott. M. DI FAUSTO, allievo interno.

La interessante polemica che da qualche anno si trascina sui reperti emocolturali ottenuti da Loewenstein in un gruppo di malattie che nessun clinico aveva mai pensato di riunire sotto una unica insegna etiologica, ci ha indotti ad eseguire delle ricerche di controllo sul sangue di individui affetti da varie forme di tubercolosi, da reumatismo articolare acuto e da eritema nodoso.

Poichè esistono nella letteratura nostra e straniera numerosi lavori su questo argomento, crediamo inutile in questa breve nota ripetere le varie esperienze eseguite dagli autori che ci hanno preceduto.

Basterà ricordare che in una conferenza tenuta ultimamente da Loewenstein alla Fondazione Tomarkin (vedi *Riforma Medica* 15 aprile 1933), l'Autore riassume in breve i risultati delle sue ricerche, riconfermando che col suo metodo di emocultura è riuscito a dimostrare la presenza di bacilli tubercolari

non solo nel sangue di individui affetti dalle più note forme di tubercolosi, ma anche in un vasto gruppo di altre affezioni e propriamente:

a) nel lupus eritematoso;
b) nella coroidite e oftalmia simpatica;
c) nella poliartrite acuta e cronica;
d) nella corea;
e) nella sclerosi multipla e nella neurite retrobulbare;
f) nella demenza precoce.

In contrapposto a tali affermazioni si conoscono numerosissimi lavori di controllo negativi.

La tecnica suggerita da Loewenstein non presenta difficoltà tali da far dubitare seriamente della esattezza delle ricerche di controllo.

La composizione del suo terreno colturale (benchè dall'Autore ultimamente modificata e complicata, vedi *Annal. Inst. Past.*, n. 2, febbraio 1933, pag. 161) non si allontana molto da quella di altri terreni usati per la ricerca del bacillo tubercolare e la demoglobinizzazione del sangue prima della semina è operazione semplicissima.

A quali misteriose cause attribuire allora gli sconcordanti risultati ottenuti dalla maggioranza degli Autori contro le ricerche del prof. Loewenstein?

Volendo renderci conto direttamente di questo interessante problema, abbiamo intrapreso delle ricerche di controllo di cui riportiamo brevemente i risultati.

***

Nell'esecuzione delle nostre ricerche ci siamo attenuti alla seguente tecnica: prelevato con le comuni regole della asepsi 8-10 cc. di sangue lo si versava in una provetta contenente 1 cc. di citrato sodico all'1 % e si centrifugava per 5 minuti a 1000 giri. Quindi si aspirava con la pipetta molto accuratamente tutto il siero rispettando lo strato di leucociti soprastante alla massa dei globuli rossi e si versavano poi questi in un matraccio contenente 100 cc. di soluzione acquosa sterile di acido acetico al 2 %. Dopo circa 10 minuti di contatto si distribuiva il liquido in provette sterili e si centrifugava poi per due volte il sedimento con acqua distillata sterile.

Dopo di che si seminava il centrifugato su terreno di Loewenstein preparato secondo la formula che segue:

Fosfato monopotassico	gr.	1
Citrato sodico	»	1
Solfato di magnesio	»	1
Asparagina	»	3
Glicerina a 30° neutra	cc.	60
Acqua distillata	»	1000

Questa soluzione scaldata a 100° per due ore si può conservare a lungo. A 150 cc. di detta soluzione si aggiungono 6 gr. di fecola di patate, 12 gr. di glicerina a 30° neutra, e si riscalda per 15 minuti in bagnomaria bollente, agitando di tanto in tanto.

Quindi si tiene il miscuglio a 56° per un'ora e dopo si aggiungono quattro uova intere ed un altro giallo d'uovo (precedentemente sbattute in un recipiente contenente palline di vetro) e 5 cc. di una soluzione acquosa sterile di verde di malachite al 2 %.

Si filtra tutto il miscuglio su garza e si distribuisce in tubi sterili che si tindalizzano per due giorni di seguito a 80°-85°.

⁂

Per ogni caso da noi studiato si sono seminati con pipetta da quattro a sei tubi con circa 1 cc. di materiale per ciascuno.

I tubi da noi adoperati assommano complessivamente a 198.

Essi furono mantenuti in termostato a 37° per un periodo di tempo medio di 50 a giorni e furono osservati macroscopicamente ogni due o tre giorni e microscopicamente (mediante preparazioni colorate col metodo di Ziehl-Neelsen di materiale raschiato dalla superficie dei terreni) per due volte: la prima dopo 20-25 giorni l'altra dopo 40-50 giorni.

Non ci siamo mai serviti di terreni più vecchi di venti giorni.

⁂

Il numero di ammalati da noi studiati comprende un gruppo di 30 casi di varie forme di tubercolosi, di 9 casi di reumatismo articolare acuto e di 2 casi di eritema nodoso.

I risultati da noi ottenuti sono stati completamente negativi, se si eccettua la presenza di rare forme a bastoncello, molto corte ed acido-resistenti, messe in evidenza nei preparati di due dei cinque tubi del caso n. 12. La prima preparazione microscopica di questo caso fu fatta dopo 24 giorni dalla semina. Nelle altre preparazioni, fatte dopo 40 e 60 giorni, non fu possibile mettere in evidenza più nulla.

È inutile dire che un trapianto su altri tubi di coltura del materiale contenente queste forme acido-resistenti non ebbe alcun successo.

Non crediamo quindi opportuno dover attribuire significato di specificità a questo reperto pensiamo trattarsi probabilmente o di prodotti artificiali della colorazione (Bianchi e Cellina) o di residui di emazie o di granulazioni leucocitarie che, a veduta di alcuni Autori, per la loro ricchezza in lipoidi possono essere acido-resistenti (Cornet, Meyer, Kahn, Gottstein, ecc.).

Nello specchietto che segue riassumiamo i risultati ottenuti nelle nostre ricerche:

Dallo schema suesposto si rileva in modo molto esplicito come a noi non sia riuscito in nessuno dei casi studiati di mettere in evidenza nè una colonia di bacilli tubercolari, nè di riscontrare all'esame microscopico l'esistenza di germi acido-resistenti.

Le granulazioni acido-resistenti osservate fugacemente nel caso n. 12 non si sono riprodotte e non ci autorizzano quindi per ora a nessuna conclusione positiva.

Benchè la tecnica da noi seguita non sia quella descritta per ultimo da Loewenstein, è bene tuttavia ricordare che gran parte delle esperienze positive di quest'Autore furono da lui eseguite nel passato con la tecnica da noi esposta.

A quali differenze od errori siano da attribuirsi i nostri risultati completamente negativi è difficile dire.

Avendo eseguito delle esperienze comparative sull'azione delle varie frazioni ematiche sullo sviluppo del bacillo di Koch (semine su terreno di Loewenstein di quantità minime di una emulsione ben omogenea di bacilli tu-

Numero	Nome	Età	Diagnosi clinica	Emocoltura
1	B. P.	22	Tubercolosi polmonare	Negativa
2	L. E.	28	Id.	Id.
3	L. I.	20	Id.	Id.
4	G. C.	17	Id.	Id.
5	S. G.	27	Id.	Id.
6	N. Q.	19	Id.	Id.
7	L. A.	24	Id.	Id.
8	L. R.	20	Id.	Id.
9	M. S.	24	Id.	Id.
10	V. E.	39	Id.	Id.
11	O. F.	21	Id.	Id.
12	E. G.	32	Id.	Id.
13	C. N.	23	Id.	Id.
14	F. G.	24	Id.	Id.
15	—	—	Id.	Id.
16	—	—	Id.	Id.
17	P. A.	21	Id.	Id.
18	L. S.	23	Id.	Id.
19	P. E.	24	Id.	Id.
20	O. C.	18	Id.	Id.
21	—	—	Id.	Id.
22	M. D.	37	Id.	Id.
23	C. G.	32	Id.	Id.
24	S. B.	17	Id.	Id.
25	—	—	Pleurite tubercolare	Id.
26	C. C.	39	Id.	Id.
27	P. C.	18	Peritonite tubercolare	Id.
28	V. G.	16	Id.	Id.
29	T. B.	18	Id.	Id.
30	L. S.	43	Reumatismo tubercolare tipo Poncet-Grocco	Id.
31	P. A.	15	Reumatismo articolare acuto	Id.
32	S. L.	10	Id.	Id.
33	M. P.	22	Id.	Id.
34	R. G.	16	Id.	Id.
35	N. G.	29	Id.	Id.
36	—	—	Id.	Id.
37	L. D.	21	Id.	Id.
38	—	—	Id.	Id.
39	A. M.	18	Sospetto di endocardite lenta	Id.
40	S. O.	9	Eritema nodoso	Id.
41	S. M.	42	Id.	Id.

bercolari umani misti a globuli rossi, a leucociti, a siero, a siero scomplementato a 56°, a siero trattato con novirudina, a sangue citratato), confermiamo pienamente quanto Barelli ha già scritto (*Boll. Ist. Sierot. Mil.*, 1931, maggio) e cioè che sperimentalmente non è possibile mettere in rilievo alcuna azione antagonista dei globuli rossi, dei globuli bianchi e del siero sullo sviluppo del bacillo tubercolare.

Queste diciamo perchè le manipolazioni che Loewenstein consiglia sul sangue prima della semina, mirano all'allontanamento della emoglobina, quasi che questa sostanza possa contrastare la moltiplicazione del bacillo tubercolare pregiudicando l'esito della ricerca.

Crediamo inutile riportare in questa breve nota tutte le ipotesi avanzate dai vari autori per spiegare il contrasto fra i propri risultati e quelli di Loewenstein. Pur non ammettendo del tutto i concetti di quest'ultimo, si sa che nel corso della tubercolosi polmonare si verificano, più o meno frequentemente degli episodi di bacillemia e che la causale coincidenza della emocoltura in tali periodi permette che la causale coincidenza della emocoltura in tali periodi permette di coltivare con una certa facilità il bacillo di Koch.

Non riuscendo ad individuare gli errori della nostra tecnica, dobbiamo noi forse attribuire ad una concidenza del genere gli alti dati statistici da Loewenstein ripetutamente pubblicati?

Tale ipotesi non sembra molto verosimile e perciò, in attesa di nuove e più esplicite dichiarazioni da parte dello studioso di Vienna, a noi per ora non resta che andare ad ingrossare le fila degli autori che non hanno confermato i reperti di Loewenstein.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno ricercato il bacillo di Koch, con la tecnica consigliata da Loewenstein, nel sangue di trenta individui tubercolotici, di nove affetti da reumatismo articolare acuto, ed in due casi di eritema nodoso.

L'esito delle loro ricerche è stato completamente negativo.

III.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO BALDI E RIBERI
DELL'OSPEDALE MAGGIORE S. GIOVANNI BATTISTA E DELLA CITTÀ DI TORINO
Prof. FERRUCCIO VANZETTI, direttore.

Pneumopatia arteriolosclerotica.

Su la cosidetta arteriosclerosi primitiva, isolata, della polmonare

Dott. PINO FOLTZ, vice direttore.

Le alterazioni dell'arteria polmonare, specialmente nei suoi rami intraparenchimali costituiscono, in patologia, un campo di studio di vivo interesse e per l'anatomo-patologo e per il clinico, per il carattere morfologico ed il meccanismo genetico di tali lesioni e per le difficoltà diagnostiche che preoccupano il medico nella esatta valutazione dei vari segni clinici e semeiologici.

Sotto la denominazione di arteriosclerosi del piccolo circolo, di sclerosi dell'arteria polmonare, di arteriosclerosi criptogenetica o primitiva o isolata o secondaria, di cardiaci neri, di malattia di Ayerza-Arrillaga, sono state riferite complesse sindromi cliniche e quadri anatomici diversi, che i numerosi contributi apparsi in questi ultimi anni — per opera specialmente delle scuole italiane — hanno cercato di meglio definire ed inquadrare in individualità anatomo-cliniche distinte. Ma per quanto l'osservazione clinica e l'indagine isto-patologica abbia contribuito alla miglior comprensione di determinati sintomi e ad una più completa definizione delle lesioni anatomiche, pure una netta distinzione dei vari quadri è stata solo parzialmente accentuata in quanto che sulle alterazioni morfologiche esistono ancora molte incertezze, e lo stesso problema ezio-patogenetico rimane ancora molto oscuro nei discordanti e per lo più ipotetici pareri degli studiosi.

Lo studio clinico della arteriosclerosi dell'arteria polmonare iniziato da Posselt e da Frugoni, nella ricerca e valutazione dei segni per l'accertamento diagnostico della malattia si è completato d'una serie di osservazioni e di particolarità che rendono più facile l'indagine del medico nel problema diagnostico, permettendo la distinzione d'individualità nosologiche diverse.

Lo studio anatomo-patologico può compendiarsi — sui dati ormai acquisiti — nella classificazione da tutti gli Autori riferita, di due forme di arteriosclerosi dell'arteria polmonare, secondaria l'una e primitiva o isolata l'altra. Una simile distinzione è accettabile, come vedremo, sia pure con riserva, soltanto dal lato clinico in quanto permette di separare sindromi cliniche sostenute esclusivamente da alterazioni anatomiche stabilitesi in via primaria nell'ambito dell'arteria polmonare, da quelle insorte secondariamente in seguito ad affezioni pleuro-polmonari o cardiache, ma non può soddisfare il morfologo perchè fondata su basi anatomiche incerte e discutibili. L'esame stesso della letteratura sull'argomento, dai contributi non più recenti ai recentissimi, dimostra chiaramente, come vedremo, che sotto la denominazione di

arteriosclerosi primitiva dell'arteria polmonare sono state descritte lesioni che nel processo arteriosclerotico, nel concetto moderno di processo degenerativo-iperplastico (Vanzetti) male si inquadrano, se pure non risultano del tutto differenti e di altra natura.

Le lesioni arteriali nell'ambito dell'arteria polmonare proprie della arteriosclerosi sono quelle descritte nell'età avanzata o in dipendenza di malattie croniche di cuore o pleuro-polmonari, queste ultime sono comprese nella forma dagli Autori considerata secondaria. L'arteriosclerosi dell'arteria polmonare che si riscontra nell'età avanzata rivelata da Thorel, Fischer, ecc. è stata recentemente messa in evidenza nei suoi caratteri dalle ricerche sistematiche di Ljungdahl, Costa e Giuffrida. Essa non è molto frequente e per lo più non si dimostra in dipendenza delle manifestazioni arteriosclerotiche del grande circolo. Il tipo morfologico delle alterazioni arteriali non rileva differenze da quello che siamo usi riscontrare nell'arteriosclerosi del grande circolo.

Il Costa afferma che uno dei caratteri particolari delle lesioni dagli Autori attribuite alla forma senile dell'arteriosclerosi della polmonare è offerto dalla sua localizzazione in quanto dalle sue ricerche risulterebbe che tali lesioni hanno direzione centripeta rispetto al polmone, e cioè sono più gravi e manifeste nei grossi rami e nel tronco principale.

Al noto tipo morfologico dell'arteriosclerosi andrebbero secondo molti Autori riferite anche le lesioni arteriali nell'ambito del piccolo circolo che si riscontrano in soggetti d'età diversa, per lo più non vecchi, affetti da malattie croniche dell'albero respiratorio o del cuore.

È questa la forma dagli Autori considerata come arteriosclerosi secondaria dell'arteria polmonare. Essa può persino dominare il quadro clinico ed anatomico di alcuni vizi di cuore congeniti od acquisiti. Le percentuali di frequenza più elevate sono date dalla stenosi mitralica. Rilevata in questa affezione da Dittrich, osservata da Rattone, Eimery, Saunè, Posselt, Bamberger, Sand, Romberg, e non da Thorel, salvo nei soggetti di età avanzata, l'arteriosclerosi della polmonare nella stenosi mitralica è stata di recente confermata da Ljungdahl che l'avrebbe osservata in tutti i mitralici, da Costa nella percentuale del 75 %, da Giulianini in un caso e da numerosi altri Autori. Mentre risulta provato un rapporto diretto tra manifestazioni arteriosclerotiche della polmonare in vizi cardiaci congeniti, quali la persistenza del canale arterioso, o i difetti del setto interventricolare (Posselt, Sand, Ljungdahl) non pare debba attribuirsi importanza alle sinfisi pericardiche, secondo le osservazioni di Ljungdahl, Romberg e Costa, per la genesi dell'arteriosclerosi del piccolo circolo. Viceversa le miocarditi croniche dovrebbero nei casi con stasi risultare responsabili di lesioni arteriosclerotiche della polmonare (Ljungdahl e Costa).

Nell'insorgenza dell'arteriosclerosi della polmonare il Dittrich per primo attribuì notevole importanza anche alle croniche affezioni dei polmoni. Le successive osservazioni hanno confermato in genere le affermazioni di questo A. per quanto i risultati delle ricerche concordi per alcune affezioni risultano discordanti o contrastanti per altre. Così le pleuriti fibroadesive da Fischer, Bruning, Sand ritenute causa di arteriosclerosi della polmonare, non ammessa da Jennicke, hanno acquistato importanza nel determinismo di lesioni arteriali a tipo arteriosclerotico nel piccolo circolo, sui risultati delle ricerche di Ljungdahl e Costa e sull'osservazione di Evans, sopratutto nei casi di estesa diffusione del processo fibro-adesivo.

Anche l'enfisema da Dittrich denunciato come causa di arteriosclerosi polmonare, da Fischer venne considerato come causa costante di lesioni arteriosclerotiche, mentre da Posselt, Ljungdahl, Costa il rapporto delle due lesioni fu riscontrato in percentuali inferiori. Il Münzer viceversa sostiene che il rapporto è sempre costante e che l'arteriosclerosi debba considerarsi come primitiva, l'enfisema risulterebbe una manifestazione secondaria in dipendenza delle lesioni arteriali.

Le bronchiti croniche sono state da Ljungdahl considerate come particolari cause di arteriosclerosi della polmonare. L'affermazione di quest'A. ebbe successivamente conferma dalle osservazioni di Benedetti e De Castro e di Costa.

La tubercolosi polmonare da Fischer, Giroux, Sand, Posselt, von Immermann ritenuta responsabile di lesioni arteriosclerotiche della polmonare, non pare secondo le osservazioni di Ljungdahl e Costa debba avere importanza nel determinismo di tali alterazioni.

Nella genesi dell'arteriosclerosi della polmonare occupano ancora un posto per le osservazioni di Fischer e Ljungdahl le lesioni deformanti il torace quali la cifoscoliosi ed i tumori.

Il tipo morfologico delle lesioni arteriali riferite alle suindicate affezioni cardiache o pleuro-polmonari, si inquadra secondo gli AA. in quello dell'arteriosclerosi nel concetto attuale di processo degenerativo-iperplastico, per quanto debbano ammettersi delle particolarità, in rapporto verosimilmente alla causa determinante o ad altri fattori non bene identificati. Così Lambry e Giroux avrebbero notato differenze sul tipo anatomico delle lesioni e sulla distribuzione delle lesioni stesse nell'arteriosclerosi della polmonare in dipendenza a cardiopatia, o invece ad affezioni polmonari. Nel primo gruppo il processo arteriosclerotico colpirebbe in prevalenza i medi ed i piccoli rami della polmonare, mentre nella forma dipendente da malattie croniche dei polmoni le manifestazioni arteriosclerotiche sarebbero a carico in prevalenza dei grossi tronchi. Gli stessi AA. riferiscono ancora dei caratteri differenziali sul tipo anatomico delle lesioni arteriali, in quanto quelle in dipendenza di cardiopatia non solo sarebbero diffuse a tutti i rami intraparenchimali, ma avrebbero carattere produttivo, mentre le lesioni in dipendenza di malattie dell'albero respiratorio sarebbero localizzate ai grossi rami e risulterebbero prevalentemente a carattere degenerativo.

Le ricerche successive del Costa non hanno confermato questi caratteri differenziali nel quadro istologico dell'arteriosclerosi della polmonare. Il Costa viceversa afferma che in contrasto a quanto osservò nella forma senile dell'arteriosclerosi della polmonare, nella forma secondaria a cardiopatia o ad affezioni pleuro-polmonari, il processo avrebbe direzione centrifuga, cioè avrebbe inizio nei rami intraparenchimali per estendersi ai grandi. Quali differenze istologiche quest'A. rilevò la prevalenza del connettivo nell'iperplasia intimale con scarsi elementi elastici nella forma di arteriosclerosi dipendente da causa cardiaca.

Il Giuffrida invece non rileva alcuna differenza sostanziale nelle alterazioni dell'arteria polmonare dovute all'età con quelle in rapporto con affezioni cardio-polmonari. Questo A. che ha compiuto ricerche nelle due manifestazioni sul tronco principale e nelle diramazioni intraparenchimali dell'arteria polmonare, non riferisce differenze alcune sul tipo di lesioni riscontrate

che non esita, come chiaramente lo rilevano le descrizioni istologiche riferite, ad inquadrare nel tipo arteriosclerotico. Tali lesioni del resto ben definite dalle ricerche di Torhorst, Thorel, Ehlers e Marchiafava, recentemente da Ljungdahl, Giuffrida e Costa in ricerche sistematiche non presentano caratteri morfologici che possano differenziarli da quelle delle alterazioni arteriosclerotiche del grande circolo. Il tipo istologico è sempre unico e, ripeto, può riassumersi nella concezione di processo degenerativo iperplastico che attualmente si ha dell'arteriosclerosi.

Anche per quanto riguarda la etiologia e la genesi delle alterazioni arteriosclerotiche della polmonare furono considerate — nel riflesso delle varie ipotesi e teorie dagli studiosi avanzate per l'arteriosclerosi del grande circolo — fattori diversi e cioè flogistici, fisico-meccanici, tosso-infettivi, alterazione del ricambio della colesterina, fattori costituzionali. Il momento fisico-meccanico (Brünning, Fischer, Ljungdahl) che attribuiva l'arteriosclerosi della polmonare esclusivamente all'ipertonia del piccolo circolo per ostacoli comunque stabilitisi, ha certamente acquistato importanza dalla frequenza dell'associazione dei due processi. Pertanto allo stato attuale sembra opportuno non attribuire esclusivo valore al solo fattore dell'ipertensione, perchè se qualche A. (Giuffrida) potè sempre riscontrare alterazioni arteriosclerotiche della polmonare in casi di ipertonia del piccolo circolo, altri e di recente Steinberg ebbe dalle sue ricerche su 500 cadaveri risultati diversi. Questo A. rilevò arteriosclerosi della polmonare in ben 107 casi senza che coesistessero ostacoli al circolo polmonare, non solo, ma osservò ancora nel 36,9 % notevole ostacolo di circolo senza manifestazioni arteriosclerotiche e nel 21,3 % manifesta e grave arteriosclerosi senza alterazioni del piccolo circolo, mentre solo nel 42,5 % potè dimostrare l'associazione dei due processi. Così dovrebbe apparire giustificato prendere in considerazione nella patogenesi dell'arteriosclerosi della polmonare altri fattori fra cui il tosso-infettivo (Posselt, Vacquez, Benedetti e De Castro) o il costituzionale (Benedetti e De Castro). Per quanto su la base della moderna concezione patogenetica dell'arteriosclerosi del grande circolo per cui sembra probativo non attribuire la genesi ad un fattore unico ma a diversi momenti causali (Vanzetti) risulterebbe opportuno anche per l'arteriosclerosi della polmonare non chiudere il rapporto ipertonia-arteriosclerosi ma attribuire la dovuta importanza anche a fattori d'altra natura che Costa, in armonia ad AA. precedenti, considera pure d'ordine funzionale, compensatorio, tossico e riparatore.

Così intesa la arteriosclerosi della polmonare nei suoi vari aspetti eziologici, patogenetici e morfologici essa rappresenta secondo la maggioranza degli AA. una rara manifestazione della tipica arteriosclerosi.

Ma possono in questo capitolo trovare giusta posizione le lesioni arteriali che vengono dagli AA. descritte sotto il nome di malattia di Ayerza-Arrillaga o cardiopatia nera, ed ancora quello della cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare?

Alla cosidetta malattia di Ayerza-Arrillaga, o cardiopatia nera (Zagari), nonostante i numerosi contributi di osservazioni e di ricerche talora contrastanti della scuola medica argentina, non pare debba riconoscersi una individualità nosologica ben distinta, secondo l'opinione di Goyena, Vacquez, Benedetti e De Castro, Moschowitz, Costa e recentemente di Ramos. Dati clinici, ezio-patogenetici e morfologici non sembrano favorevoli al riconoscimento

d'una autonomia alla sindrome descritta da Ayerza e specificata dai suoi allievi Arrillaga, Escudero, Patino Mayer, Brachetto-Bryan, ecc. Questi AA. hanno del resto compreso nella cosidetta malattia di Ayerza sindromi cliniche e quadri anatomici diversi per cui la disparità di opinioni nelle loro conclusioni patogenetiche.

Alla sindrome di Ayerza — bronchite e bronco-polmonite croniche, poliglobulia, ipertrofia del cuor destro, intensa cianosi — risponderebbe il seguente quadro anatomico: ipertrofia spiccata del cuor destro, sclerosi del polmone, bronchite e peribronchite di natura sifilitica, lesioni diffuse e generalizzate a tipo sclerotico ai piccoli e medi rami dell'arteria polmonare. Nella valutazione genetica di tale lesione gli allievi di Ayerza non si sono trovati concordi e mentre l'Escudero sostiene la concomitanza delle due lesioni, la bronchitica sempre luetica e quella della arteria polmonare con poliglobulia, l'Arrillaga nella sua ultima opinione crede che la sclerosi della polmonare di natura sifilitica sia sempre primitiva e le lesioni bronchiali secondarie, mentre Bracchetto-Brian e Patino Mayer e Barlaro interpretano le lesioni arteriali di natura arteriosclerotica secondaria alla broncopneumopatia luetica, ed infine Bullrich e Behr credono che le alterazioni bronco-polmonari siano quelle che sostengono il quadro della malattia, per cui non è necessario una sclerosi della polmonare.

La discordanza di opinioni deriva essenzialmente dalla constatazione che sotto il nome di Malattia di Ayerza sono state descritte delle sindromi cliniche che possono anche avere diverse basi anatomiche.

Da noi Ajello ha descritto in un giovane luetico con sintomatologia di cardiopatia nera una endo e periarterite obliterante nelle piccole diramazioni della polmonare, che l'A. ritiene di natura sifilitica, con gomme miliariche a sede peribronchiale o isolate nel parenchima polmonare. L'A. ritiene che la lesione arteriale sia da considerarsi nel senso di Arrillaga primitiva e di natura luetica, per cui è portato a distinguere nella cosidetta arteriosclerosi primitiva una forma ad eziologia sifilitica, per altro mai ammessa dagli AA. precedenti, ed una forma ad eziologia ignota.

Dalle osservazioni comunicate dagli allievi di Ayerza alcune delle quali sono prive di reperto anatomico, ve ne sono di quelle in cui la natura sifilitica delle lesioni broncopolmonari ed arteriali è evidente, altre invece dove la lue non è sufficientemente documentata nè denunciata. Per altro la sintomatologia di Ayerza potrebbe essere sostenuta da altre affezioni quali particolarmente bronco-pneumopatie croniche, sicuramente non luetiche, come la tubercolosi (Ramos), senza l'esistenza di lesioni arteriali. Del resto il Ramos che recentemente ha compiuto un accurato studio critico delle osservazioni degli allievi di Ayerza riferisce su alcuni casi in cui la diagnosi clinica di morbo di Ayerza rispondeva perfettamente al concetto di Escudero ed Arrillaga, mentre dal punto di vista anatomico non si poteva dimostrare l'esistenza di lesioni a carico dei piccoli rami dell'arteria polmonare, e solo tipiche alterazioni arteriosclerotiche nei grossi rami, mentre le alterazioni bronchitiche ove esistevano potevano sicuramente interpretarsi di natura non luetica per quanto questa malattia fosse denunciata clinicamente e sierologicamente.

Il Ramos nega l'individualità nosologica alla malattia di Ayerza pur dimostrandosi favorevole a conservare la felice espressione di « cardiaci neri » ad indicare una asistolia destra, quale si rileva in affezioni di diversa natura.

In conclusione nella cosidetta malattia di Ayerza sono state descritte alterazioni arteriali di diversa natura, quali sifilitiche, arteriosclerotiche come si rilevano nelle bronco-pneumopatie croniche, sia pure di origine luetica, e lesioni che rientrano come vedremo in quelle proprie della cosidetta arteriosclerosi primitiva, isolata della polmonare.

Consideriamo ora le lesioni arteriali, come vengono dagli Autori riferite della forma di arteriosclerosi primitiva o isolata della polmonare (Hart, Durk, Schneller) o genuina (Mönckberg) o idiopatica (Costa), forse più opportunamente definita come sclerosi primitiva della polmonare (Romberg, Kitamura, Aust) ed ancora come endoarterite obliterante (Klob, Durand, ecc.). La stessa diversità di denominazioni adottate implica già la constatazione della incertezza sulla valutazione morfologica e patogenetica delle alterazioni arteriali in questa forma morbosa, cui pure gli Autori concordano nell'attribuire individualità nosografica propria. Ma per quanto pure concorde risulti dall'esame della letteratura l'opinione degli Autori nel considerare le lesioni arteriali che dominano il quadro anatomico della malattia del tutto caratteristiche, alcuni (Rössle, Mönckeberg, Kitamura, Benedetti e De Castro, Costa) non esitano a considerarle come espressione d'una vera arteriosclerosi, mentre altri (Romberg, Gamna, Schütte, Guccione) esprimono dei dubbi sulla natura arteriosclerotica di tali lesioni. Questa stessa incertezza giustificherebbe di per sè stessa le presenti ricerche su un caso capitato alla mia osservazione di cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare. Per altro i risultati ottenuti nello studio del caso stesso offrono la possibilità di considerazioni genetiche che non credo prive di interesse alla soluzione dell'oscuro problema genetico di questa particolare affezione.

Dalla *storia clinica* dell'ammalato (March. Ernesto, di a. 34) di professione meccanico) ricoverato in quest'Ospedale, ricavo i dati di osservazione clinica e del decorso della malattia, favoritimi dalla cortesia del dott. Vola che sentitamente ringrazio.

Anamnesi familiare: padre morto di 70 anni, per pneumonite. Madre vivente e sana in età di 64 anni. Il paziente ha una sorella che gode buona salute ed è madre di due bambini sani.

Nella parentela collaterale del paziente non vi furono mai casi di malattie di qualche importanza, nè manifestazioni di disturbi particolarmente notevoli da parte del cuore e dei polmoni.

Anamnesi remota: nato a termine, in parto eutocico: allattamento materno, sviluppo psichico e somatico regolare. Non ricorda di aver sofferto nè le comuni malattie esantematiche nè altre malattie degne di menzione. Nega lue e malattie veneree. Modico bevitore di vino: non di liquori. Discreto fumatore di sigarette. Dichiarato idoneo al servizio militare prestò servizio durante la guerra nell'arma degli Alpini: non fu mai in zone malariche; fatto prigioniero visse per circa un anno in Ungheria adibito a lavori agricoli; durante tale periodo non andò soggetto a particolari sofferenze se si eccettuano quelle comuni a tutti i prigionieri di guerra. Rimpatriato venne ricoverato per circa dieci giorni in un ospedale di Trieste per una forma influenzale pare senza complicazioni polmonari. In seguito il paziente riferisce che nel periodo invernale andava facilmente soggetto a catarro bronchiale con tosse accompagnata da escreato mucoso non emorragico: non si accorse mai di aver febbre, nè dovette mai abbandonare il lavoro e tanto meno ricorrere all'opera del medico.

Anamnesi prossima: tre mesi circa prima dell'ingresso in Ospedale il paziente, senza causa apparente, notò i primi sintomi del catarro bronchiale che di solito lo affliggeva soltanto nella stagione invernale, e cioè tosse con scarso espettorato muco sieroso: continuò per qualche giorno a lavorare, ma facendosi la tosse sempre più insistente ed avvertendo un senso di dispnea alle fatiche fu costretto al riposo, tanto più che alla dispnea si era aggiunto un senso vago di malessere generale ed un'astenia che andava accentuandosi progressivamente. Costretto a letto la tosse e dispnea anzichè cedere aumentarono

gradatamente tanto da costringerlo a passare molte ore della notte in posizione ortopneica. Due giorni prima dell'entrata in ospedale notò nell'escreato delle strie di sangue.

Soggettivamente accusa malessere generale, astenia profonda, dolori retrosternali specialmente durante gli accessi di tosse piuttosto frequenti e prolungati che lo lasciano stremato di forze e gli disturbano il sonno. Soltanto in seguito a nostra richiesta il paziente ed i famigliari si accorgono di un'accentuazione del normale colorito scuro del viso. La funzione digestiva è alterata in quanto è insorta anoressia, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti, alvo stitico. La diuresi è scarsa, non si è accorto della comparsa di edemi.

Esame obbiettivo: Normotipo. Nutrizione ben conservata: di colorito brunastro con cianosi evidente alle labbra, al volto ed alle mani che sono fredde al tatto. Decubito indifferente ma preferito il supino: ortopneico obbligato durante gli accessi di tosse. Sensorio depresso: sensi normali. Cute di colorito bruno. Sistema linfatico periferico indifferente. Sistema scheletrico regolare: muscolatura ben sviluppata, tonica.

Torace: cilindrico, regolare, simmetrico. Respiro a tipo costo-diaframmatico, frequenza: 28. Nell'inspirazione profonda l'espressione è simmetrica, ma piuttosto scarsa. Non si palpano fremiti bronchiali nè sfregamenti. Il fremito vocale, tattile è trasmesso bene su tutto l'ambito. Non punti dolorosi. Il suono di percussione è chiaro su tutto l'ambito se si eccettua una lieve ipofonesi timpanica alle due basi. L'area di Kronig è di eguale ampiezza ed altezza d'ambo i lati. I margini polmonari sono abbassati e scarsamente mobili. Il respiro è vescicolare aspro in tutto l'ambito accompagnato da ronchi e sibili: dall'angolo dello scatola in basso d'ambo i lati si ascoltano gruppi di rantoli a carattere consonante.

Cuore: urto della punta nel V spazio interno, appena percettibile, un cm. circa all'esterno della emiclaveare. Non si palpano fremiti, nè sfregamenti nè pulsazioni sull'area cardiaca. L'ottusità cardiaca si estende a destra fino alla parasternale di destra: in alto fino al margine superiore della terza costa: l'angolo epato-cardiaco è retto. Alla punta il primo tono è scomparso: il 2° tono sulla polmonare è accentuato. I toni sono puri sugli altri focolai.

L'ipofonesi data dai grossi vasi appare ingrandita.

Polso piuttosto piccolo, ritmico, frequenza: 136. Pressione omerale massima 145, minima 93 (Riva-Rocci).

Addome: pianeggiante, trattabile, indolente: suono timpanico su tutto l'ambito. Non rete venosa visibile.

Fegato: il limite superiore dell'ottusità epatica è alla VI costa sull'emiclaveare. Il limite inferiore si delimita a circa tre dita sotto l'arco costale; si palpa il margine inferiore piuttosto smusso, di consistenza aumentata, superficie regolare.

Milza: l'ottusità splenica va dalla VI costa all'arco costale. Non si palpa la milza.

Arti: la motilità sia attiva che passiva è conservata perfettamente e così pure la sensibilità sia superficiale che profonda. Lievi edemi premalleolari.

Riflessi: patellari ed achillei un po' torpidi. Presenti il plantare, gli addominali ed i cremasterici.

Esame delle orine: quantità delle prime 24 ore: cc. 950; colorito giallo carico, aspetto limpido. Reazione acida. D.: 1021. Albumina: tenue velo. Glucosio, indacano, pigmenti biliari, ematina: assenti. Urobilina: tracce. Urea gr. 18,1. Cloruri 6,4. Sedimenti: globuli bianchi in discreta qunatità, qualche raro cilindro jalino, cellule di sfaldamento delle vie urinarie inferiori. Non globuli rossi.

Esame dell'escreato: aspetto muco-sieroso talora con qualche striatura rossa, emorragica. L'esame microscopico dimostra globuli bianchi e rossi numerosi: cellule di sfaldamento bronchiale: numerosi diplo-stafilococchi e spirilli comuni. Non bacilli di Koch.

Esame del sangue: Emometria 95 (Sahli); gl. rossi 6.500.000; gl. bianchi 9200; val. globulare 0,7. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 63 (ad un nucleo 1, a due nuclei 21, a tre nuclei 26, a quattro 6, a cinque 3); pol. eosinofili 3; basofili 1; linfociti piccoli 22; linfociti medi 1; monociti 5.

Reazioni di Wassermann, Meinicke e Kahn: negative.

Glicemia: 0,88.

Decorso: Fin dai primi giorni la temperatura presentò qualche lieve rialzo: 37°,8-38°. Gli accessi di tosse dapprima intervallati da periodi di pausa relativamente lunghi si fecero sempre più frequenti, l'escreato che all'inizio presentava soltanto qualche stria di sangue divenne nettamente emorragico ed aumentò di quantità. La cianosi aumentò di intensità specialmente al volto. La dispnea insorgente nei primi giorni soltanto dopo

movimenti anche di poco conto, costrinse il paziente al decubito ortopnoico obbligato: il riposo del sonno non fu più concesso se non per brevissimi spazi di tempo e la nutrizione stessa divenne estremamente difficile. La diuresi diminuì notevolmente e progressivamente fino a circa 200 cc. nelle 24 ore. Si accentuarono gli edemi agli arti inferiori: l'ipofonesi alle due basi polmonari aumentò di intensità ed il respiro pur conservando i caratteri primitivi si indebolì notevolmente. Il polso aumentò di frequenza (120-140); comparve un rumore sistolico dolce su tutta l'area cardiaca. La pressione massima cadde a 120. Nonostante la cura cardiocinetica energicamente instaurata fino dall'inizio e l'abbondante somministrazione di ossigeno i fenomeni di iposistolia si aggravarono progressivamente e venti giorni dopo l'ingresso in sezione il paziente entrava in stato comatoso e decedeva.

Reperto d'autopsia. — Costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione buono; intensa cianosi alle mucose visibili ed alla cute. Edemi agli arti inferiori. Il capo e lo speco vertebrale non vengono aperti.

Torace: Sollevato il piastrone sternale l'area cardiaca si presenta ingrandita. Nel cavo pericardico esiste una discreta quantità (150 cc.) di liquido limpido siero-citrino: caratteri di integrità dimostra sulla sua faccia interna il pericardio.

Cuore aumentato di volume e di peso (gr. 650) con deviazione dalla sua caratteristica conformazione esterna per un maggior evidente sviluppo della parte destra. Il suo diametro trasverso (cm. 12,5) è superiore al longitudinale. L'apice del cuore è esclusivamente costituito dal ventricolo destro, la faccia anteriore risulta pure in prevalenza formata dal ventricolo destro. I dati volumetrici e di osservazione quali si rilevano all'apertura delle cavità cardiache dànno ragione della deviazione di forma che l'organo presenta per una maggior espansione e sviluppo della parte destra sulla sinistra: il ventricolo sinistro appare più piccolo del destro: le pareti del primo misurano nei punti di maggior spessore mm. 10-11 contro 11-12 mm. di misura delle pareti del ventricolo destro. In relazione a questi valori i muscoli papillari e la trabecole carnee risultano notevolmente ipertrofiche e rilevate nel ventricolo destro: all'opposto del ventricolo sinistro sono alquanto appiattite e sottili. L'orificio della mitrale è di ampiezza normale, passano la punta di due dita, mentre quello della tricuspide risulta più ampio e lascia passare la punta di quattro dita: integri però in ambedue gli ostii atrio-ventricolari appaiono i pizzi valvolari. Pure caratteri di integrità presentano gli orifici arteriosi: l'aorta, nella sua porzione ascendente rivela una circonferenza pari a cm. 6,5 l'intima è liscia, regolare; l'arteria polmonare, la cui circonferenza risulta di cm. 7 all'incirca sul tronco comune, subito al di sopra delle valvole, ha l'intima levigata e perfettamente integra. La stessa sproporzione di ampiezza rilevata a carico dei ventricoli si rileva per gli atrii: quello di destra è più sviluppato, quasi il doppio, di quello di sinistra. In rapporto a tale maggior volume le pareti dell'atrio destro risultano alquanto più spesse di quelle di sinistra. Il forame di Botallo è chiuso. Nessuna anomalia si rileva a carico delle vene polmonari, che risultano di ampiezza regolare nei limiti che siamo usi riscontrare di norma. Una lieve dilatazione si riscontra a carico della vena cava inferiore. Il miocardio è omogeneamente rosa pallido, lucido: nulla si rileva a carico delle coronarie.

I *polmoni* sono completamente liberi da aderenze. In ambeude i cavi pleurici esiste una discreta quantità di liquido (200-250 cc.) siero-citrino, limpido. La pleura parietale presenta caratteri di integrità.

Il *polmone sinistro* appare espanso, alquanto aumentato di volume e di peso (gr. 790). La pleura viscerale è trasparente, lucida; l'organo è di colorito rosso, con tonalità più scure verso il lobo inferiore, nella faccia posteriore. La superficie esterna dell'organo, come documenta la fotografia (fig. 1) appare come lobulata per la presenza di rientramenti. Questo disegno pseudo-lobulare risulta fine e delicato in alcuni tratti, particolarmente nel lobo superiore e sulla faccia anteriore del polmone; in altre zone, specialmente nella porzione inferiore e nella faccia posteriore dell'organo i pseudo-lobuli sono più grandi e meno marcati, per quanto sempre molto evidenti. La consistenza del polmone che dopo la asportazione rimane espanso, è notevolmente aumentata e per altro anche con note di deviazione dalla norma. Il caratteristico crepitio si percepisce male.

Nella manovra per la asportazione dell'organo e particolarmente nell'esame della sua consistenza l'attenzione è richiamata da un dato del tutto caratteristico, il rilievo

cioè di noduli minutissimi, come per la presenza di tanti granuli, disseminati e numerosissimi, la cui consistenza è duro-fibrosa.

All'ilo del polmone si riscontra qualche linfoghiandola piccola antracotica. Le pareti bronchiali sono rivestite di essudato, muco-purulento asportato il quale la mucosa appare di un colorito rosso-cupo per iperemia. L'arteria polmonare, seguita dal suo tronco principale fino alle diramazioni di medio calibro, non dimostra all'esame macroscopico alcuna alterazione: l'intima è liscia e regolare. Anche l'esame delle vene polmonari seguite per quanto fu possibile non rilevò particolarità degne di nota: i loro caratteri non presentavano deviazioni dalla norma.

La superficie di sezione del polmone ripete le tonalità di colorito rilevate all'esame esterno dell'organo: rosso verso le porzioni superiori, il parenchima polmonare risulta

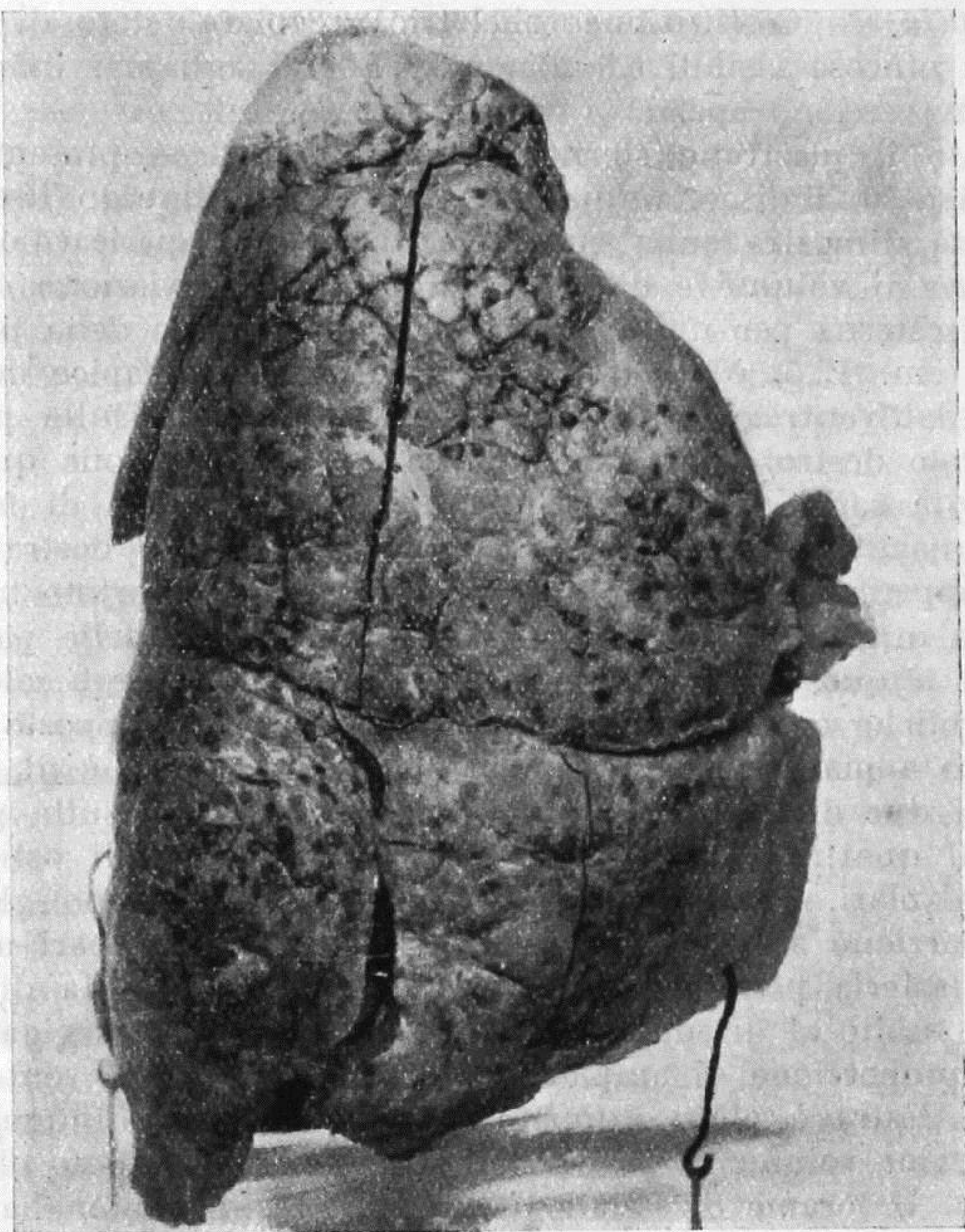


Fig. 1.

rosso cupo nelle parti inferiori e posteriori. In rapporto a tale diversità di colore è anche il contenuto sanguigno, molto scarso nella porzione antero-superiore e discretamente abbondante nelle zone posteriore ed inferiore. Sulla superficie di taglio si rilevano ancor più evidenti quei noduli duro-fibrosi manifesti con la palpazione. Sono piccoli focolai di grandezza varia, ma non più grandi di un grano di riso al massimo, di addensamento fibroso, che protrudono sulla superficie di sezione, disseminati irregolarmente. Con l'aiuto di una lente di ingrandimento sembra in taluno di tali noduli di scorgere al centro un cerchietto cavo a testimonianza d'un probabile canale. Il parenchima polmonare, all'infuori di tali focolai di addensamento fibroso, che, ripeto, sono molto numerosi e diffusi a tutto l'organo, risulta aereato. Le sezioni dei bronchi non dimostrano alterazioni almeno macroscopicamente a carico della parete bronchiale stessa, neppure nelle diramazioni più piccole, almeno per quanto fu possibile ricavare dai dati di osservazione. Viceversa sulla superficie di taglio dell'organo è possibile il rilievo di arteriole polmonari che risultano beanti con pareti notevolmente inspessite, mentre le diramazioni più grosse dell'arteria polmonare non dimostrano, sulla sezione, all'esame macroscopico alcuna lesione degna di attenzione.

Il *polmone di destra* (gr. 860) ripete esattamente le stesse alterazioni del polmone sinistro sia per quanto riguarda l'esame esterno dell'organo come per i dati rilevabili

alla superficie di sezione. Neppure in quest'organo l'esame del tronco principale dell'arteria polmonare e delle sue principali diramazioni, come pure delle vene polmonari, rilevò macroscopicamente alterazioni degne di nota. Anche per questi vasi l'intima presenta caratteri di integrità.

Addome. — Nel cavo peritoneale è pure contenuta una discreta quantità (500 cc. circa) di liquido siero-citrino limpido. I foglietti peritoneali sono lisci, lucidi, trasparenti.

Milza aumentata di volume, di consistenza e di peso (gr. 350), la capsula è tesa. Alla superficie di sezione la polpa di colorito rosso cupo è piuttosto scarsa. L'apparato follicolare è ben visibile, lo stroma non appare aumentato.

Reni di forma e volume in limiti normali, alquanto aumentati di consistenza. I limiti fra le due sostanze sono ben netti. Il parenchima renale rileva semplicemente delle note di stasi.

Fegato di volume e peso regolari (gr. 1450), la superficie di sezione rivela l'aspetto tipico della noce moscata.

L'esame dell'apparato gastro-enterico non rilevò alterazioni degne di nota all'infuori di una moderata stasi a carico della mucosa che si presentava anche sensibilmente tumida ed edematosa.

Aorta: esaminata dalla sua porzione ascendente fino alle femorali ha l'intima perfettamente integra. Solo in corrispondenza dell'arco ed in un sol punto si rileva una piccola placca giallastra di ateromasia per altro molto circoscritta e piccola. Anche le altre arterie per quanto mi fu possibile rilevare all'esame della splenica, della renale, dell'epatica, ecc. non dimostrano segni di sofferenza alcuna, i loro caratteri sono quelli normali. La cava ascendente è forse alquanto dilatata e ripiena di sangue. Del resto tutte un po' le vene della rete superficiale e profonda risultano alquanto dilatate e per altro ripiene di sangue.

Diagnosi anatomica. — Notevole ipertrofia e modica dilatazione del ventricolo e dell'atrio destro del cuore. Sclerosi a focolai dei due polmoni e probabile sclerosi dei piccoli rami intraparenchimali dell'arteria polmonare. Lieve anasarca. Visceri addominali da stasi.

La diagnosi di probabilità di sclerosi primitiva dell'arteria polmonare fu posta al tavolo anatomico per l'assenza completa di dati anatomici che giustificassero in modo esauriente la genesi di focolai di sclerosi del polmone, per l'integrità dell'apparato bronchiale, di contro l'apparente presenza nei focolai di sclerosi di canalicoli e l'inspessimento rilevato per alcune fini diramazioni dell'arteria polmonare e sopratutto per il risentimento del cuore destro e per la sintomatologia presentata dal paziente e riferita dai medici curanti.

Reperti istologici. — Vennero esaminati istologicamente numerosissimi frammenti di polmone, dell'arteria polmonare e di tutti gli altri organi: cuore, aorta, reni, fegato, milza, ecc. Dirò subito che di questi organi l'esame istologico non dimostrò alterazioni di particolare importanza all'infuori di note di stasi e di lievi fenomeni regressivi in rapporto con l'alterazione di circolo.

Solo l'esame istologico dei polmoni, ed essenzialmente del sistema arterioso della polmonare, ha rilevato delle gravi e diffuse alterazioni su cui sarà opportuno fare una dettagliata descrizione.

I *polmoni* sono stati esaminati in diverse sezioni, eseguite in corrispondenza dei diversi lobi ed in punti distanti. Ma poichè l'aspetto microscopico risultò sempre identico salvo qualche lieve differenza, in rapporto ad una maggiore o minore intensità delle varie alterazioni riscontrate, farò una descrizione unica senza tenere distinti i reperti ottenuti nelle varie sedi ove fu praticato l'esame.

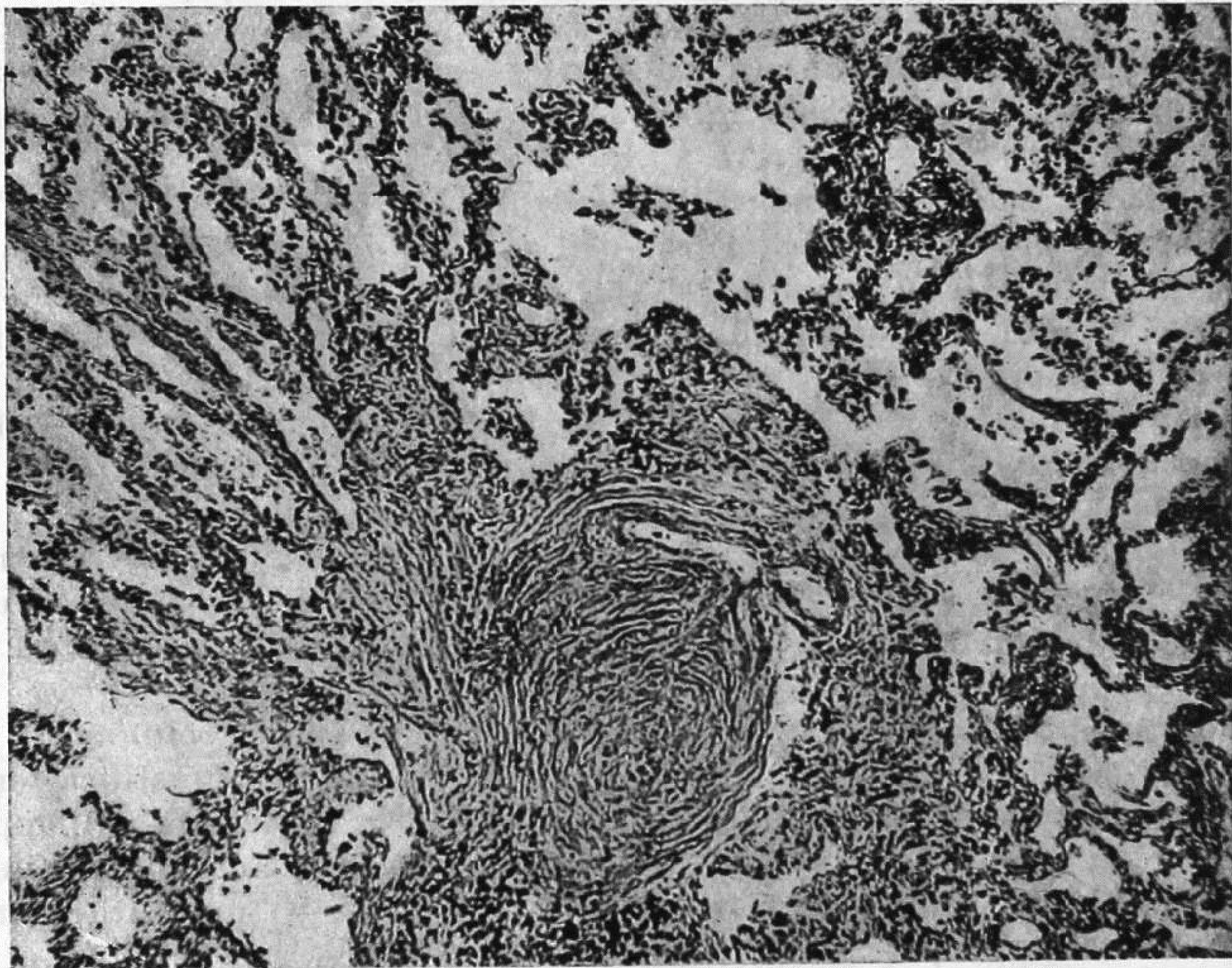
Rimane così inteso che i quadri istologici che riferirò riguardano in tutta la loro estensione ambedue i polmoni, nella loro struttura microscopica, che risulta eguale, ripeto, sia alla base che agli apici, verso l'ilo che verso la periferia, a destra che a sinistra.

Microscopicamente i polmoni in tutte le sezioni eseguite, da qualunque porzione dell'organo provenissero i frammenti, risultano in una visione generica costituiti da zone a struttura alveolare bene evidente che si alternano con altre circoscritte e di forma varia formate in prevalenza da tessuto connettivo (v. microfotografia n. 2).

Ove la struttura alveolare del polmone è ben manifesta, le cavità alveolari in qualche area sensibilmente dilatate per enfisema vicario, hanno per la maggior parte — particolarmente nelle sezioni provenienti dalle porzioni posteriori ed inferiori dell'or-

gano — uno scarso contenuto corpuscolato rappresentato da qualche globulo rosso, per altro in numero limitato, da cellule globulifere e da cellule desquamate del rivestimento alveolare. Tali elementi la cui struttura è in genere ben evidente sono spesso in preda a fenomeni regressivi. I setti interalveolari risultano alquanto inspessiti per un aumento numerico delle fibrille collagene e non dell'elemento elastico che con le colorazioni elettive appare in proporzione non superiore alla norma, nè presenta nelle sezioni ove il disegno alveolare è integro, alterazioni di particolare importanza.

Le cavità bronchiali, sia dei grossi come dei medi e piccoli bronchi dimostrano la presenza di scarsi elementi di essudazione rappresentati da pochi granulociti neutrofili e globuli rossi, e muco in discreta quantità. La parete bronchiale rileva scarse alterazioni riassumibili in degenerazione e desquamazione parziale dell'epitelio di rivestimento della mucosa e limitatissime fenomeni infiltrativi della parete. Per altro questi feno-



Microfotografia N. 2.

meni, molto circoscritti e per niente diffusi più che nelle sezioni dei bronchi medi e piccoli sono piuttosto evidenti nelle più fini diramazioni e cioè nei bronchioli.

Nelle zone ove la struttura alveolare del polmone è ben conservata, l'esame del sistema arterioso rileva quanto segue:

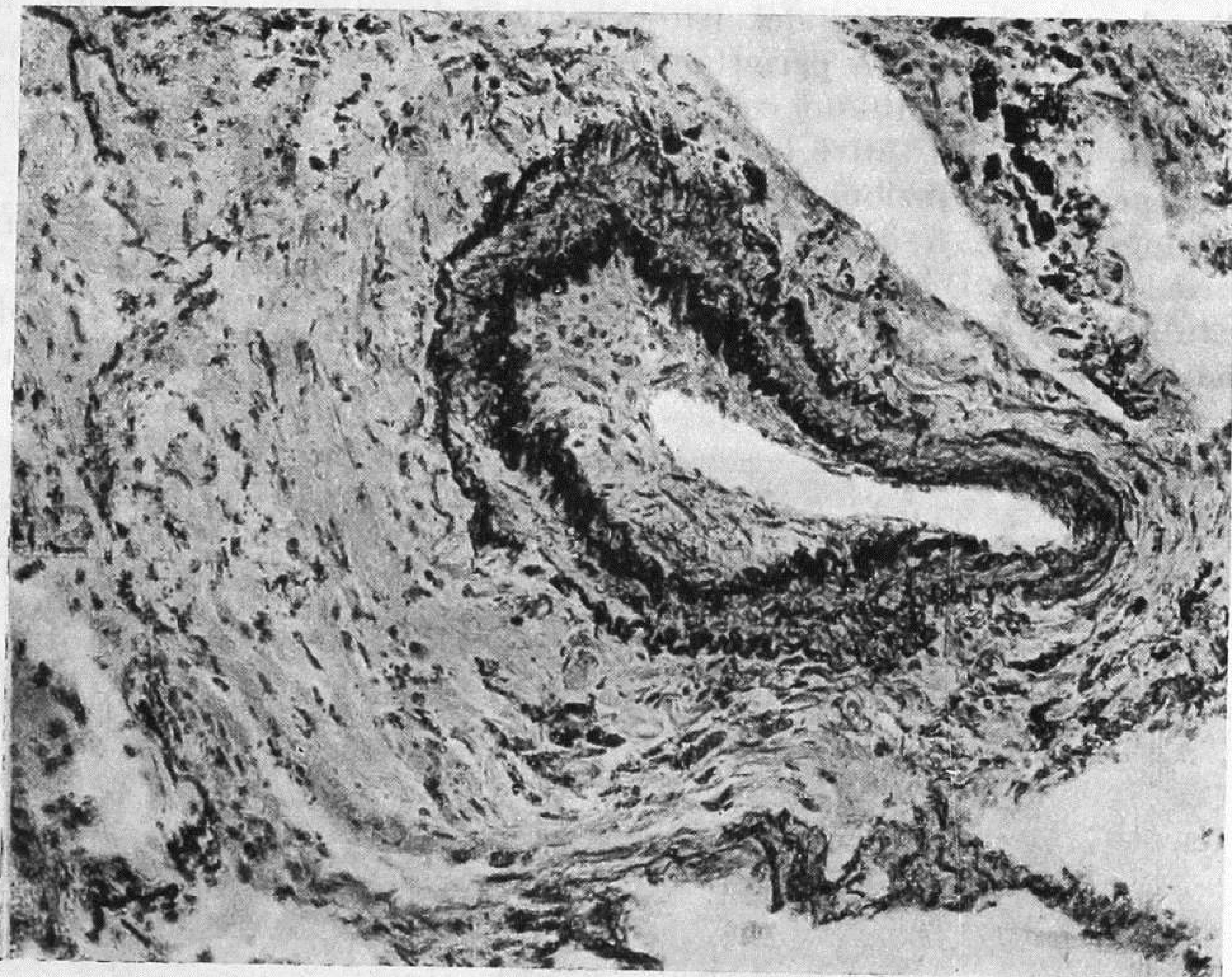
Le diramazioni piccole dell'arteria polmonare dimostrano per la maggior parte alterazioni a carico dell'intima e dell'avventizia. Nell'intima è ben manifesto un inspessimento connettivale che risulta di lamelle collagene ora disposte circolarmente, ora circoscritte ad una parte della circonferenza in modo da formare delle gibbosità o dei nodi, che pur provocando un restringimento del lume non giungono ad obliterarlo (v. microfotografia n. 3). Nell'inspessimento intimale non si riscontrano fibrille elastiche.

L'elastica interna non rileva fenomeni di iperplasia elastica, tutt'al più accenni di slaminamento delle fibre elastiche. La tunica media non dimostra alterazioni. Viceversa nell'avventizia sono pure manifesti fenomeni di intensità varia, ma per lo più limitati, di iperplasia di fibre collagene. Alterazioni regressive, quali degenerazione grassa e mucoide, non ho potuto rilevare a carico di queste diramazioni arteriali.

Le stesse alterazioni si ripetono, ma con segni di maggiore intensità, nelle arteriole, e nelle più fini diramazioni dell'arteria polmonare.

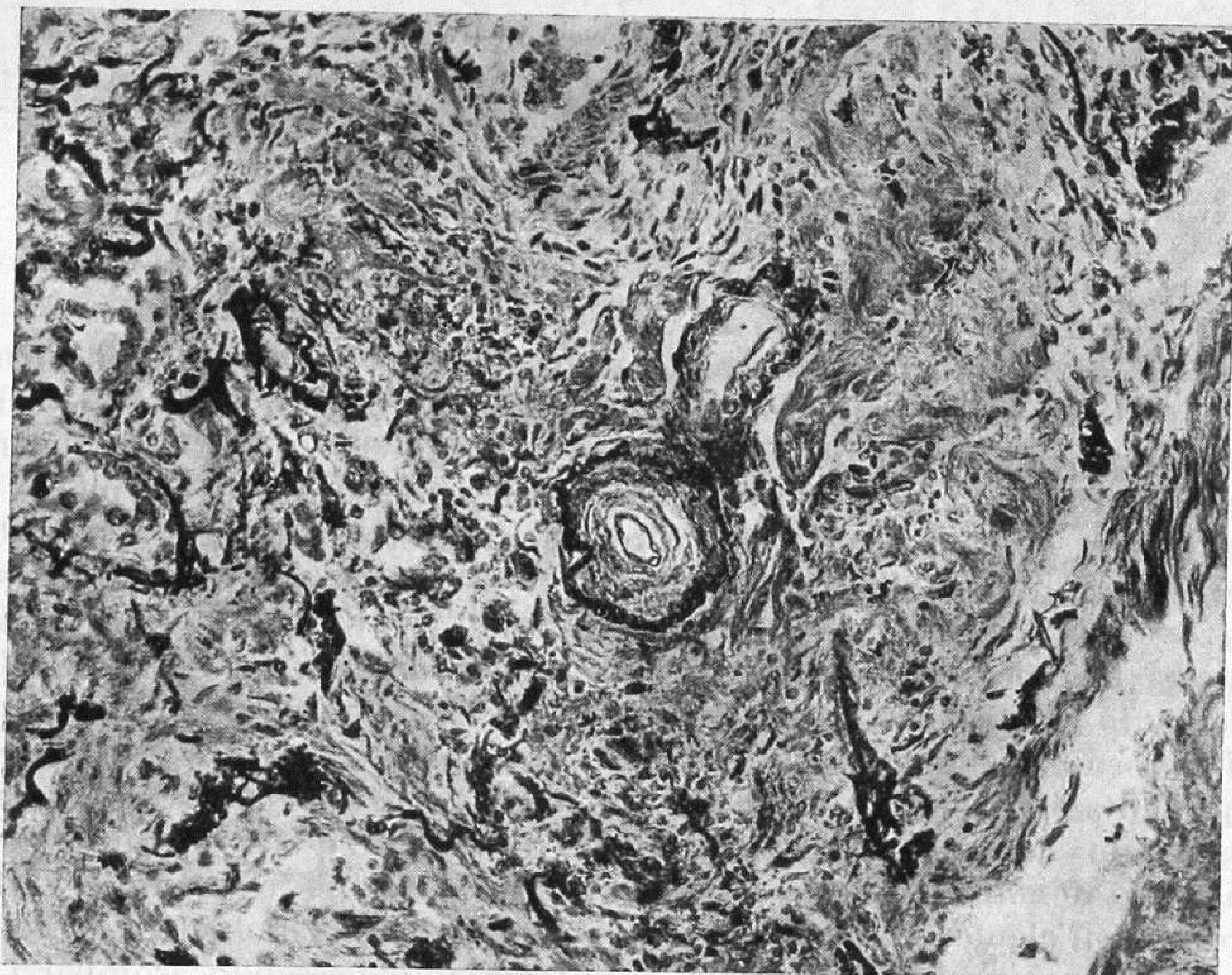
L'inspessimento dell'intima (microfotografia n. 4) raggiunge gradi notevoli per quanto, in queste zone, non arrivi mai fino all'occlusione del lume arteriale e così pure l'iperplasia delle fibre collagene dell'avventizia. Al fenomeno produttivo non si accompagnano lesioni degenerative, l'elastica interna appare integra, così pure la tunica media. In questi tratti di polmone è possibile il riscontro di qualche sezione di arte-

riola con notevole inspessimento intimale, con tendenza alla jalinosi. In questi campi anche l'elastica interna può dimostrare fenomeni regressivi con frammentazione delle fibre stesse e scomparsa talvolta dell'elemento elastico. In relazione a questi fenomeni



Microfotografia N. 3.

nella media possono rilevarsi fatti di atrofia dell'elemento muscolare. Tanto nelle diramazioni di piccolo calibro dell'arteria polmonare come nelle arteriole non ho mai potuto mettere in evidenza fatti di degenerazione o di depositi di calce.



Microfotografia N. 4.

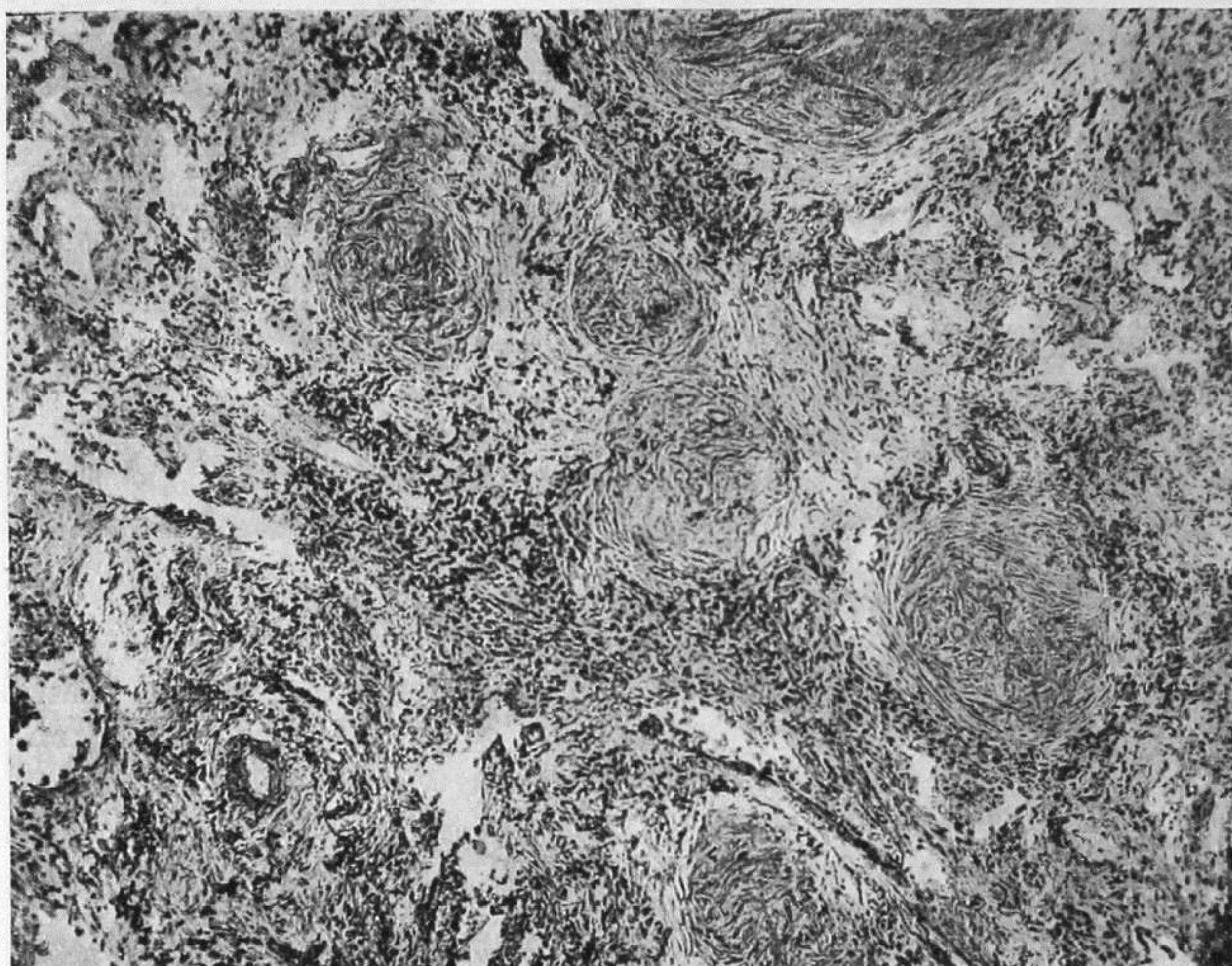
In uno solo dei numerosi frammenti tagliati al congelatore ed in un unico punto la sezione ha rilevato la presenza di un'arteria di medio calibro, di un piccolo focolaio intimale di degenerazione grassa per altro ben circoscritto e limitato.

Le vene, sempre nella zona ove la struttura alveolare è ben evidente, non dimostrano alterazioni.

Ma l'alterazione che più caratterizza il quadro istologico che rileva il polmone è la presenza di un gran numero di focolai di forma e grandezza varia, ma per lo più piccoli consistenti di sclerosi circoscritta del parenchima polmonare intorno alle fini diramazioni arteriose. Questi focolai ora perfettamente rotondi, ora ovoidali, ora a margini irregolari e a forme diverse, risultano costituiti alcuni da tessuto connettivo fibrillare con al centro un ramo arterioso, altri hanno aspetto omogeneo, si colorano in rosa pallido col Van Gieson per degenerazione jalina.

La microfotografia n. 5 dà una documentazione dell'aspetto che assumono simili formazioni e del numero che raggiungono, che risultano molto numerose in qualche zona. Del resto risultano molto numerosi e disseminati in tutte e due i polmoni.

Nei focolai di sclerosi costituiti da tessuto connettivo fibrillare nel cui centro si



Microfotografia N. 5.

rileva la sezione d'uno dei rami più piccoli dell'arteria polmonare, la parete vasale è in preda a gravi alterazioni.

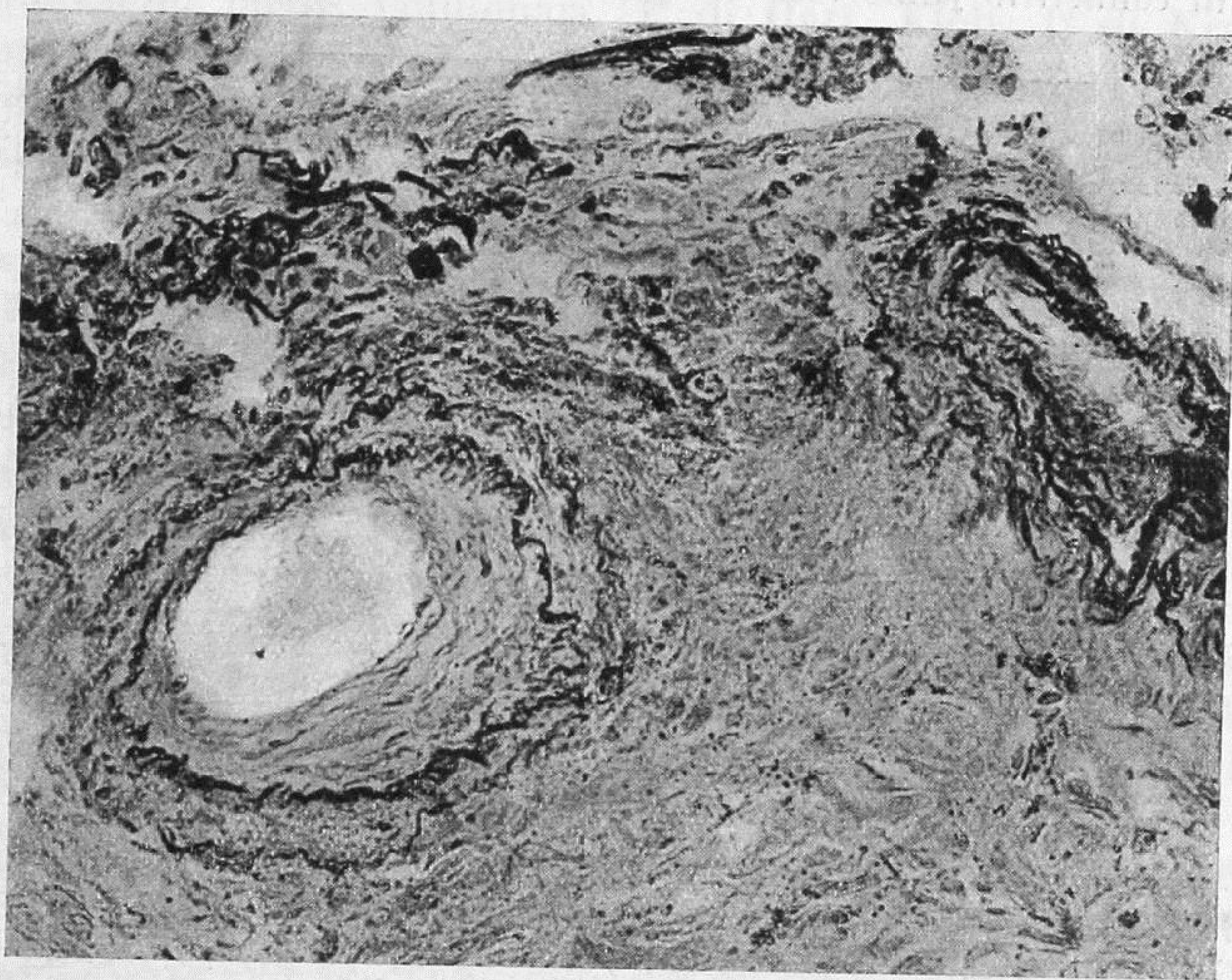
Tali arteriole dimostrano un inspessimento intimale per lo più cospicuo (microfotografia n. 6), costituito da tessuto connettivo lamellare, povero di nuclei. Questo inspessimento talvolta parziale in modo da costituire nell'interno del canale arterioso la formazione di rilevatezze e di grossi nodi, più spesso si dispone circolarmente sì da limitare il lume vasale, che ne risulta notevolmente ristretto fino alla completa chiusura. La limitante elastica interna non rileva fenomeni di iperplasia, più spesso, specialmente nelle sezioni ove più cospicuo risulta l'inspessimento intimale le fibre elastiche dimostrano dapprima fenomeni di frammentazione: ne residuano dei detriti ed infine scomparsa dell'elemento elastico e consecutiva confusione fra le due tuniche: intima e media.

La tunica media nelle sezioni arteriali ove l'inspessimento intimale è di modico grado non presenta in genere alterazioni degne di particolare rilievo. Viceversa nei casi ove l'inspessimento intimale è cospicuo sì da occludere quasi il lume arteriale nella media si rilevano fenomeni regressivi con frammentazione e scomparsa dell'elemento elastico, atrofia dell'elemento muscolare ed infine jalinizzazione della tunica stessa, la cui individualizzazione con l'intima non è più possibile, essendo scomparsi i limiti fra le due tuniche.

L'avventizia viceversa dimostra delle cospicue alterazioni progressive: già nelle sezioni delle arteriole con intima di poco ispessita (microfotografia n. 6). Nell'avventizia si rileva una iperplasia collagena che va aumentando con l'inspessimento intimale.

La tunica avventizia per la stratificazione delle fibrille collagene può raggiungere degli spessori notevoli sì che da sola può presentare dei valori micrometrici superiori a quelli risultati dalla fusione delle altre tuniche e cioè media ed intima. L'inspessimento connettivale dell'avventizia quando ha raggiunto il maggior sviluppo va incontro anch'esso a fenomeni regressivi con manifesta degenerazione jalina.

L'alterazione a carattere produttivo della tunica avventizia risulta molto importante e per l'intensità e per l'estensione della lesione stessa e per la parte che essa ha nel determinismo dei focolai di sclerosi di già rilevati. Dall'avventizia le fibrille collagene si diffondono tutt'intorno al vaso al circostante parenchima polmonare. Questa sclerosi periarteriale è rappresentata da principio da fibre collagene, ben colorabili, da cellule del connettivo, in cui, parallelamente allo sviluppo delle lesioni arteriali su riferite, si manifestano fenomeni di degenerazione ialina. Così dall'esame d'un gran numero di preparati si può seguire le diverse fasi del processo di sclerosi fino alla costituzione dei fo-



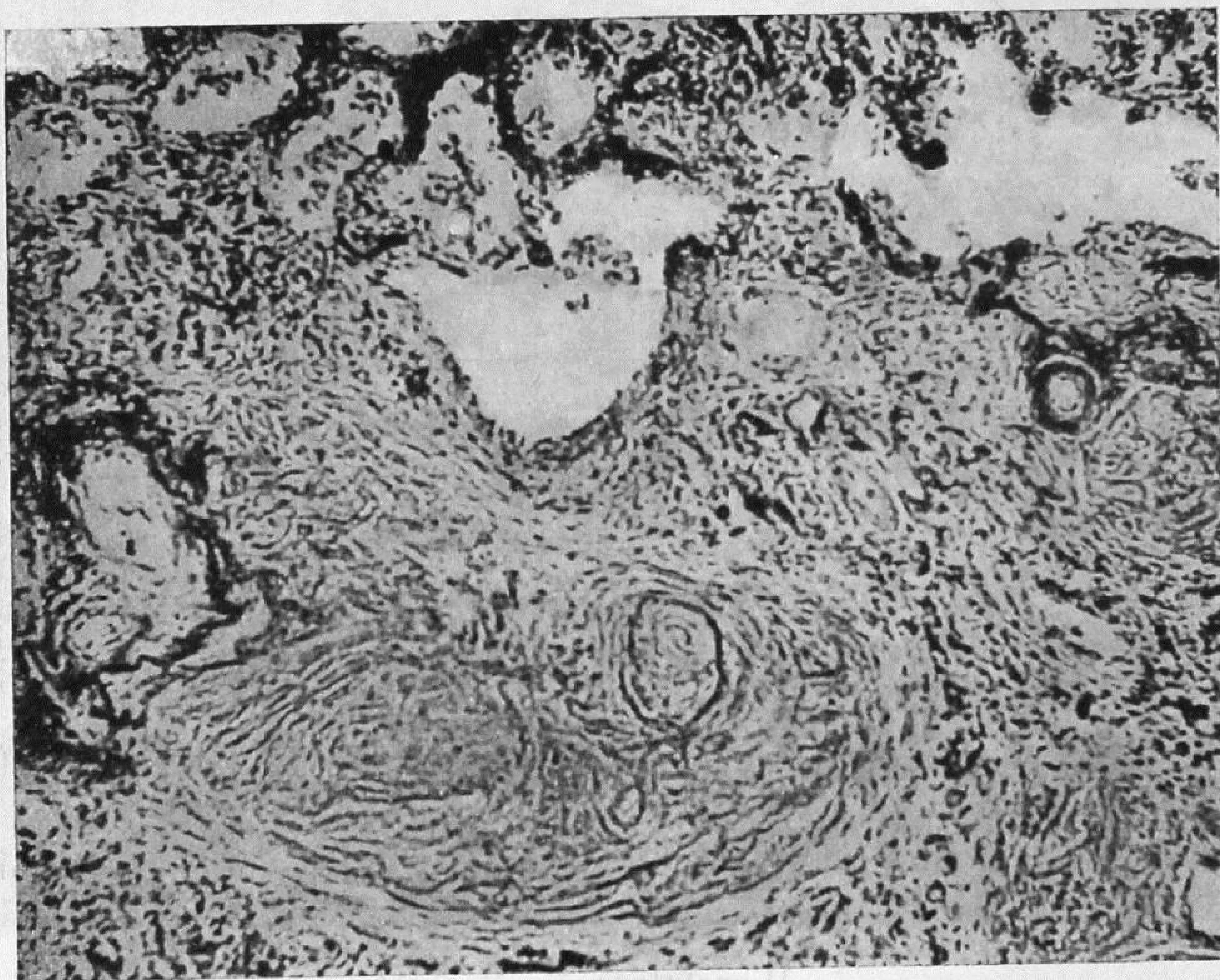
Microfotografia N. 6

colai di ialinosi. Da una parte l'iperplasia collagena dell'avventizia raggiunge sempre dei gradi notevoli con diffusione del processo al circostante parenchima, dall'altra l'inspessimento collageno dell'intima arriva fino al punto di obliterare il lume arteriale. Quando la canalizzazione del vaso risulta gravemente compromessa e la periarterite ha raggiunto una estensione notevole, si manifestano dei fenomeni di degenerazione ialina. Si formano così quelle formazioni d'aspetto omogeneo, che si colorano in rosa-pallido con Van Gieson e che sono così diffuse nel polmone.

Quando il processo regressivo non renda impossibile l'individualizzazione dei vari componenti istologici, già le comuni colorazioni con l'ematossilina-eosina ed ancor meglio l'ematossilina Weigert ed il Van Gieson rivelano che in questi focolai fibro-jalini la responsabilità di una simile alterazione risale a fenomeni manifesti di parziale o completa obliterazione del lume arteriale per iperplasia dell'intima e di periarterite che colpisce le più fini diramazioni dell'arteria polmonare. Queste lesioni che, come abbiamo visto, risaltano ancor più con le colorazioni elettive per l'elemento elastico, sono di una intensità notevole ed è frequente il reperto di degenerazione jalina e completa obliterazione del lume arteriale.

Nei focolai infatti che all'esame microscopico si dimostrano omogenei, jalini, di colorito rosa-pallido, col Van Gieson è sempre possibile mettere in evidenza al centro od alquanto spostate alla periferia delle formazioni cordonali perfettamente circolari che ricordano nel loro aspetto fini diramazioni vasali. Le colorazioni per l'elastina sono quelle che in questi punti riescono della massima utilità nell'interpretazione genetica del processo.

Infatti con la colorazione Weigert-litiocarminio non è del tutto raro il riscontro in queste formazioni circolari di fibrille elastiche che si dispongono nell'interno circolarmente, in modo cioè da costituire un anello completo, più spesso interrotto ed assumente forme a semicerchio o a ferro di cavallo. Queste fibrille non sono numerose, si presentano sottili, in numero esiguo, talvolta rappresentate da un solo filamento, si colorano in bleu chiaro con la miscela di Weigert e possono presentarsi in preda a frammentazione per evidenti fenomeni regressivi. (Microfotografia n. 7). La particolare disposizione e configurazione che presentano tali fibre, il fatto che verso l'interno esse circondano sempre un piccolo disco jalino, ove talvolta è visibile la struttura lamellare del connettivo, fan sì che si possa interpretarli come residui della limitante elastica interna. A parte però simili reperti, per altro abbastanza frequenti, l'esame dei preparati mette in evidenza come abbiamo visto tutta una serie di lesioni attraverso le quali può ricostruirsi nel suo meccanismo genetico il processo fino alla formazione di questi caratteristici focolai di connettivo jalino così numerosi e diffusi nel parenchima polmonare.



Microfotografia N. 7.

In relazione a quanto ho detto in queste zone di sclerosi le vene ed i bronchioli vicini alle arteriole più compromesse dimostrano frequentemente fenomeni di sclerosi e jalinizzazione della parete

L'*arteria polmonare* esaminata microscopicamente in corrispondenza del tronco comune, e delle sue diramazioni principali, nella biforcazione ed oltre, non rilevò alterazioni degne di nota; solo circoscritti e rari inspessimenti connettivali dell'intima verso le diramazioni di medio calibro, mai focolai d'ateromasia o di calcificazione.

I dati clinici, anatomici e istopatologici, quali risultano nella riferita descrizione consentono, nella loro successione e nei loro rapporti, la diagnosi certa nel caso occorso alla mia osservazione di quella particolare malattia nota sotto il nome di arteriosclerosi primitiva od essenziale dell'arteria polmonare.

È noto come questa forma morbosa costituisca una evenienza molto rara. Ai primi casi di Klob, Aust, Romberg e Dionisi se ne sono ormai aggiunti altri numerosi tanto che nella letteratura essi raggiungono la quarantina. Gli Autori che si sono occupati dell'argomento han già richiamato l'attenzione sulla opportunità di una selezione nelle osservazioni comunicate. Sì che se-

guendo il criterio degli Autori precedenti a parecchi dei casi pubblicati sotto il nome di arteriosclerosi primitiva della polmonare non vengono riconosciute le caratteristiche per essere compresi in questo capitolo.

Infatti taluni mancano di controllo necroscopico (Vacquez, Pezzi, Sisto) e qualche altro di reperto istologico (Klob, Aust, Wodinsky, Jennicke) mentre in altri ancora sono presenti delle condizioni anatomiche particolari di per sè stesse ritenute responsabili di provocare lesioni sclerotiche nell'ambito del piccolo circolo; per cui, non sembra giustificato considerare le lesioni dell'arteria polmonare come primitive.

Tra questi vengono compresi dagli Autori quei casi che rilevano lesioni anatomiche al cuore (Aust, Romberg, Wodinsky) e quelli che presentano gravi alterazioni pleuro-polmonari (1° di Hart, Klob, 1° di Krutzsch, 2° di Tugendreich, 2° di Mönckeberg, Mattirolo-Gamma, Bacon e Apfelbach, Eppinger e Wagner ecc. Ancora opportuno parrebbe comprendere in un altro raggruppamento quelle osservazioni che hanno dimostrato all'esame microscopico del polmone delle alterazioni arteriali che si differenziano dal tipo della cosidetta arteriosclerosi primitiva e cioè arteriti infiammatorie e trombo-arterioliti non specifiche (Lang e Tschistowitsch, Steinberg, ecc.) o di natura luetica come opportunamente osservò Gamma per i casi comunicati da Rogers.

Alla arterite luetica diffusa della polmonare si deve aggiungere una forma circoscritta come nei casi recentemente ben definiti da Manca.

La statistica delle forme pure di arteriosclerosi primitiva della polmonare viene così ad essere notevolmente ridotta di numero. Fra i casi più tipici notiamo quelli di Crudeli, Dionisi, Wolfram, Laache, Kidd, Mönckeberg, Kitamura, Rössle, Sanders, Hart, Krutzsch, Eppinger e Vagner, Pilotti, Cassarini, Guccione, ecc.

In tutti i casi che secondo gli Autori vanno ascritti alla arteriosclerosi primitiva dell'arteria polmonare il quadro anatomico è dominato essenzialmente dalle alterazioni arteriose nell'ambito del piccolo circolo e da lesioni di natura secondaria a carico del parenchima polmonare e del cuore. Le alterazioni anatomiche che si riscontrano nelle diramazioni dell'arteria polmonare sono del tutto caratteristiche. Esse possono riassumersi in fenomeni di inspessimento iperplastico connettivale, obliterante dell'intima sopratutto manifesto ed intenso nei rami più fini intraparenchimali dell'arteria polmonare. All'alterazione produttiva dell'intima si accompagnano talvolta lesioni periarteritiche. Il reperto è però molto raro e fu osservato nel caso di Dionisi ed in quello di Schiassi sempre nelle ultime diramazioni dell'arteria polmonare.

Le arteriole quindi sono le sezioni della polmonare più gravemente colpite dal processo a tipo iperplastico dell'intima e dell'avventizia: in esse non si riscontrano mai alterazioni regressive (Bruning, Dürck, Hart, Kitamura, Mönckeberg, Guccione, Schiassi, ecc.) e quando sono state osservate risultano molto circoscritte e di lievissima entità. Nei rami medi e di calibro maggiore viceversa dell'arteria polmonare sono state descritte non solo lesioni produttive circoscritte o diffuse dell'intima, ma pure fenomeni regressivi, che Gamma ha dimostrato istituirsi in via del tutto secondaria.

Esistono infatti delle osservazioni in cui il quadro anatomico della cosidetta arteriosclerosi della polmonare consisteva essenzialmente in alterazioni delle più fini diramazioni, e solo di questi, dell'arteria polmonare e sempre

di tipo produttivo ed obliterante, mentre le diramazioni di medio calibro risultavano indenni. (Eppinger e Vagner, Schütte, Guccione, Benedetti e De Castro). Solo nei casi di Frey e Ljungdahl gli AA. avrebbero riscontrato integre le arteriole intraparenchimali, ma il reperto non risulta chiaro. Del resto gli AA. concordano oggi nel considerare quali lesioni primitive l'alterazione produttiva e scherotica delle arteriole, mentre dopo Gamma le lesioni degenerative iperplastiche dei più grossi rami dell'arteria polmonare sono ritenuti di natura secondaria ed in dipendenza dell'ipertonia che insorge nel piccolo circolo per la alterazioni sclerotica ed obliterante delle arteriole.

La nostra osservazione per altro conferma queste vedute. Essa appartiene a quei rari casi in cui la sola lesione delle arteriole sostiene il quadro della malattia mentre le sezioni di calibro maggiore dell'arteria polmonare presentano caratteri di integrità. Si ripetono nella nostra osservazione pure le caratteristiche alterazioni, da tutti riferite, di inspessimento produttivo connettivale dell'intima fino alla obliterazione del lume e tendenza alla sclerosi e jalinosi della parete arteriale, mancano assolutamente lesioni regressive, mentre, evenienza del tutto eccezionale, si rilevano manifesti ed intensi fenomeni di pariarterite come fu solo riscontrato nel caso di Dionisi.

L'inspessimento connettivale dell'avventizia costituisce un dato caratteristico della nostra osservazione. Nella descrizione istologica ho di già rilevato l'importanza che questo reperto assume e per la sua intensità ed estensione e per la sua partecipazione nel determinismo dei focolai circoscritti di sclerosi del parenchima polmonare. Le fibrille collagene neoformate dall'avventizia si spingono progressivamente nel parenchima polmonare circostante, costituendo così quei focolai di sclerosi circoscritti fino alla formazione di quei noduli fibro-jalini che si istituiscono secondariamente per un processo di degenerazione jalina.

Nel meccanismo istogenetico di questi focolai fibroso-jalini, che costituiscono un reperto caratteristico della nostra osservazione, il ruolo principale è certamente sostenuto dal notevole inspessimento connettivale dell'avventizia cui concorre anche il fenomeno produttivo dell'intima, particolarmente nelle sezioni ove esso raggiunge la sua maggior estensione con obliterazione del lume arterioso.

Ma il complesso di queste lesioni arteriali è tale da giustificare seguendo il concetto degli AA. il loro inquadramento nel campo della pura arteriosclerosi? Se ciò risulta opportuno per quelle alterazioni che si riscontrano in taluno dei casi comunicati a carico dei grossi e medi rami della polmonare e che ripetono le tipiche alterazioni degenerative iperplastiche dell'arteriosclerosi generale, a me non sembra, sia dall'esame della letteratura, come sulla scorta della mia osservazione che altrettanto possa ammettersi per le lesioni delle arteriole intraparenchimali. Per le diramazioni di calibro maggiore dell'arteria polmonare si ripetono spesso delle condizioni, in rapporto alle lesioni delle arteriole, in tutto simili a quelle che vengono considerate come elemento causale, nell'instituirsi della forma di arteriosclerosi definita secondaria a cardiopatia o a pleuro-pneumopatia; e pertanto nel tipo istologico possono considerarsi come espressione di arteriosclerosi.

Altrimenti mi sembrerebbe doversi considerare da un punto di vista morfologico le lesioni così caratteristiche e particolari delle arteriole intraparenchimali, che pure rappresentano, e su questo punto concordano gli studiosi, il substrato anatomico essenziale della cosidetta arteriosclerosi primitiva della

polmonare. Si tratta in questa forma di lesioni della parete arteriosa che non possono essere comprese nel tipo morfologico della vera arteriosclerosi. Il tipo istologico della lesione nelle due forme è non solo qualitativamente diversa ma anche quantitativamente. Nell'arteriosclerosi si ha un tipo di inspessimento iperplastico intimale (Jores) che non esiste nella nostra osservazione, ove viceversa l'inspessimento intimale è a tipo connettivale: ed ancora mentre nella vera arteriosclerosi l'inspessimento di rado porta alla chiusura del lume, nella cosidetta sclerosi primitiva della polmonare, la obliterazione del lume per i fenomeni produttivi costitutisce il reperto essenziale. In questa ultima mancano ancora i fenomeni regressivi che rappresentano, con quelli iperplastici, la seconda condizione essenziale ad ammettere il processo arteriosclerotico. Nè mi pare accettabile l'affermazione del Costa che sulla scorta dei dati rilevati nella osservazione di arteriosclerosi polmonase secondaria a cardiopatia, particolarmente a stenosi mitralica, in rapporto a quelli ricavati dall'esame della letteratura sull'arteriosclerosi cosidetta primitiva — l'A. non ha casistica propria — afferma che il tipo istologico che caratterizza le due lesioni è unico. Il Costa ritiene che nessuna diversità morfologica, a parte le differenze di intensità, possa rilevarsi nelle due forme considerate.

Conclusioni completamente opposte esprime Giuffrida che pure ha compiuto delle ricerche su casi di ipertensione nell'ambito del piccolo circolo in individui affetti da croniche malattie cardiache o pleuro-polmonari. Secondo quest'A. le lesioni arteriali riscontrabili nei polmoni di questi soggetti si possono sempre riportare al tipo morfologico della vera arteriosclerosi e sono sempre differenziabili da quelle istituitesi nelle arteriole nel processo di cosidetta arteriosclerosi primitiva. Il Giuffrida ha rilevato che nel decorso di affezioni croniche cardiopolmonari il tipo di lesione delle arteriole intraparenchimali del polmone consiste essenzialmente in addensamento iperplastico elastico dell'intima, cui si accompagnano i ben noti fatti regressivi: per cui dall'A. non vengono riconosciute differenze morfologiche all'infuori della diversa intensità del processo nelle lesioni arteriali in rapporto all'età avanzata ed in quelle in rapporto con l'ipertonia del piccolo circolo. Diverso secondo quest'A. è il momento causale ma unico il tipo morfologico della lesione, sempre riportabile però al quadro classico della vera ed essenziale arteriosclerosi.

Può darsi che in qualche sezione arteriale il tipo di lesione produttiva sia in prevalenza su quello degenerativo, ma questo non autorizza alla generalizzazione. Si tratta per lo più di reperti circoscritti ad alcune zone del polmone, ove per altro di fronte alla intensa diffusione del processo produttivo connettivale dell'intima sono sempre anche dimostrabili alterazioni regressive. Il caso di Giulianini è molto dimostrativo in questo senso.

Nè parrebbe giustificato sulla base del confronto di qualche caso di dubbia appartenenza al gruppo delle forme tipiche di cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare, con quelle sicuramente tipiche considerare unico il tipo di lesione anatomica. Necessita tenere presenti fattori d'ordine diverso e sopratutto la estensione della lesione, il criterio del tempo, verosimilmente per poter separare le altrerazioni secondarie, quand'anche non sia opportuno in simili casi pensare alla associazione, o meglio alla concomitanza dei fattori causali proprii e della forma primitiva e secondaria delle arteriosclerosi della polmonare.

Del resto il criterio clinico non deve essere trascurato. Ed opportuna-

mente lo Schiassi nota il contrasto di effetti tra arteriosclerosi istituitasi in seguito a cardiopatia o pneumopatia, da quella considerata primitiva. La serie di segni funzionali (dolori toracici, dispnea) e di sintomi obbiettivi (iperglobulia, ipercianos, ipertrofia del cuor destro) che seguono quest'ultima raramente si manifestano in quella, dato che denota che la lesione è circoscritta in una e diffusa nell'altra.

A parte però le suddette considerazioni a voler considerare le idee degli studiosi che hanno avuto la possibilità di eseguire delle ricerche su la cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare, non appare del tutto riconosciuta la natura arteriosclerotica vera e propria alle alterazioni arteriali che caratterizzano questa forma morbosa.

Alla concezione di Rössle, Mönckeberg, Benedetti e De Castro, che considerano le lesioni arteriali della cosidetta arteriosclerosi primitiva di pura spettanza al noto quadro della arteriosclerosi vera, si oppongono le osservazioni di Eppinger, Schütte, Gamma, Guccione.

Il Gamma insiste sulla sclerosi a tipo obliterante delle arteriole polmonari come caratteristica anatomica essenziale di questa forma morbosa che « la differenzia dai comuni reperti di arteriosclerosi delle arterie polmonari » Su questa particolarità istologica il Gamma per primo richiama l'attenzione e poichè nell'affezione egli riscontra molta analogia col tipo delle lesioni che formano il substrato anatomico e clinico del rene arteriosclerotico propone la denominazione di « polmone arteriosclerotico » ad intendere quella particolare forma morbosa nota col nome di arteriosclerosi primitiva della polmonare.

Anche Guccione è indotto, sui dati della propria osservazione ad ammettere un'arteriosclerosi polmonare « in analogia alla aterosclerosi renale ». « Il reperto istologico — dice Guccione — non depone per una lesione di natura arteriosclerotica nel puro senso della parola, mancando l'inspessimento elastico iperplastico ».

Steinberg pur negando che le alterazioni delle arteriole nell'arteriosclerosi primitiva della polmonare possano considerarsi come manifestazioni d'una endoarterite obliterante, non esclude che parlino per una forma speciale di arteriosclerosi, anche in assenza dei fenomeni regressivi. Per altro l'Autore ritiene che il processo nell'ambito delle arteriole polmonari possa avere una analogia con quanto si ha nel rene arteriolosclerotico. E pertanto seguendo l'ipotesi di Herxeimer e Jores che affermano essere l'ipertonia del grande circolo di origine primitiva e dovuta a spasmi vasali (Kilin, Gelmann) e l'ipertrofia del cuore sinistro e l'arteriosclerosi di natura secondaria, ritiene che anche nel polmone si istituisca prima l'ipertonia e secondariamente la sclerosi delle arteriole e la ipertrofia del cuore destro.

Senza entrare in merito alla questione ancora lontana dalla sua soluzione se l'ipertonia sia causa o conseguenza del rene grinzo arteriolosclerotico, sulla base dei dati morfologici un'analogia fra il tipo istologico della lesione vasale in questo quadro morboso e quello della sclerosi delle arteriole polmonari non appare giustificata. Si tratta di lesioni diverse che tutt'al più possono determinare dei disturbi funzionali avvicinabili fra di loro e cioè l'ipertonia, primitiva e secondaria con le sue ripercussioni sul cuore sinistro per il grande circolo, e destro, per il piccolo circolo, i fenomeni uremici da una parte, l'iperglobulia e l'ipercianosi dall'altra. Tutti questi fenomeni rilevabili nel rene arteriolosclerotico e nella sclerosi delle arteriole del polmone, costitui-

scono i segni della natura vascolare dei quadri morbosi su riferiti ma non sono sufficienti a stabilire il tipo morfologico e la genesi di tali lesioni vasali stesse. E per quanto queste due affezioni riconoscano basi anatomiche del tutto simili, nel senso che il processo morboso inizia ed ha sede essenzialmente e prevalentemente nelle arteriole, il tipo istologico della lesione vasale è profondamente diverso nei due organi. Il substrato anatomico del rene arteriolosclerotico è rappresentato da lesioni nelle piccole diramazioni della arteria renale nelle sue manifestazioni iperplastico-degenerative. Considerazioni d'ordine clinico, patogenetico ed eziologico consigliano forse di considerare questa malattia a sè, piuttosto che come una manifestazione viscerale di arteriosclerosi (Vanzetti) per quanto il tipo anatomico della lesione vascolare si avvicini a quello dell'arteriosclerosi vera.

Nella cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare il tipo istologico e secondo me sempre ben differenziabile dalla vera arteriosclerosi. I pochi casi che ho di già ricordato, in cui il quadro della malattia era sostenuto da lesioni esclusivamente a carico delle più fini diramazioni dell'arteria polmonare hanno confermato decisamente le ipotesi che fissavano nella lesione delle arteriole intraparenchimali del polmone la base anatomica del processo morboso.

La mia osservazione e quelle di Eppinger, Guccione, Benedetti e De Castro ribadiscono questo principio. L'alterazione delle arteriole polmonari presenta caratteri del tutto particolari, consistenti in fenomeni di iperplasia connettivale dell'intima con tendenza alla obliterazione del lume vasale, in secondo tempo alla jalinosi. Mancano, per lo meno nella mia osservazione, la nota iperplasia elastica a carico dell'intima degli stadi presclerotici, nè si rilevano mai fenomeni degenerativi.

Nella nostra osservazione a tali lesioni si unisce anche, come nel caso di Dionisi una notevole iperplasia connettivale a carico dell'avventizia.

I fenomeni di iperplasia collagena dell'intima e più di rado dell'avventizia delle arteriole intraparenchimali del polmone sono quindi le lesioni che costituiscono la base anatomica essenziale della malattia. Ma tali lesioni non possono considerarsi come manifestazioni arteriosclerotiche. Altrimenti nulla vieterebbe per esempio di comprendere nel quadro dell'arteriosclerosi l'alterazione a tipo iperplastico connettivale dell'intima che costituisce la base anatomica primitiva e pure essenziale delle arteriti nella gangrena giovanile (Vanzetti, Bedarida). Per altro io ho voluto sottoporre all'osservazione del mio Maestro l'esame dei preparati dei polmoni della mia osservazione ed il suo giudizio fu decisamente contrario a considerare la lesione vascolare del tipo della vera arteriosclerosi.

La denominazione quindi di arteriosclerosi primitiva o isolata o criptogenetica della polmonare risulta anatomicamente inesatta ed affatto inopportuna. Più logica mi parrebbe una definizione che pur nel fissare il carattere delle lesioni e la sua localizzazione essenziale nell'organo e nell'elemento morfologico non creasse confusioni con altre alterazioni anatomiche, anche se queste, in casi eccezionali di gravità, possano simulare al clinico lesioni di natura diversa. Così mi sembrerebbe che il quadro anatomo-clinico della cosidetta arteriosclerosi primitiva del polmone potrebbe sufficientemente essere definito con la denominazione di *pneumopatia arteriolosclerotica essenziale.* Il termine di pneumopatia non vuole tanto indicare una alterazione del parenchima polmonare per quanto in qualche caso — come nella mia osserva-

zione — esso possa dimostrare lesioni di natura secondaria alla sclerosi arteriale, ma fissa la sede primitiva della malattia nel polmone. La designazione di sede risulta ancor più specificata dall'aggiunta al nome di pneumopatia dell'aggettivo arteriolosclerotica in quanto viene determinato che la lesione essenziale risulta quella dell'elemento vascolare del polmone. Per di più ne appare definito il tipo morfologico, ottenendone la differenziazione con la vera arteriosclerosi della polmonare, in rapporto verosimilmente con l'età e con altri fattori causali quali ipertensivi, tosso-infettivi, ecc.

Sulle cause che determinano la sclerosi delle arteriole polmonari sono state emesse diverse ipotesi, nessuna delle quali però, per la mancanza di elementi probativi che ne dimostrassero la loro reale e vera efficacia risulta tale da poter con soddisfazione accogliersi per i diversi casi illustrati nella letteratura, così che la eziologia di questa entità morbosa rimane ancora oscura.

I fattori tosso-infettivi di natura diversa, invocati dai vari Autori, riguardano singole osservazioni, che non hanno avuto conferma in altri casi, per cui possono tutt'al più essere considerati come cause predisponenti ma non specifiche. Questo vale per la sifilide nei casi di Rogers, Arrillaga, Liebig, Ajello e Signorelli, mentre è noto che nella maggioranza dei casi la sifilide era negata sia clinicamente che sierologicamente. Del resto nelle osservazioni citate la diagnosi di lue non fu sempre controllata dalle prove sierologiche.

Nè maggior valore deve riconoscersi alle ipotesi patogenetiche di Lenoble, Noullier, Pineau, Pouzin che nella genesi della sclerosi delle arteriole polmonari attribuiscono notevole importanza alla tubercolosi infiammatoria afollicolare di Poncet. Questa ipotesi è facilmente rifiutabile sulla base dei reperti anatomo-istologici.

Così le malattie infettive acute da qualche Autore (Posselt, Jennicke, ecc.) considerate come fattori causali, raramente sono riportate nell'anamnesi delle altre osservazioni e quindi non pare debbano esser accolte nella eziologia della sclerosi delle arteriole del polmone. Neppure l'intossicazione alcoolica costituisce un elemento causale nella genesi di questa malattia, nonostante risulti nelle osservazioni di Kitamura, Cassarini e Pezzi non essendo dimostrato per gli altri casi. Del resto Kitamura attribuisce maggior valore al fattore meccanico per la pletora verosimilmente insorta per la grande quantità di birra ingerita dal suo paziente, uomo di 33 anni, e Cassarini al mestiere esercitato dalla sua ammalata, di 35, alcolista e strillone. E poichè ho fatto un accenno alla possibilità che anche i fattori professionali possano concorrere al determinismo delle lesioni delle arteriole polmonari, debbo ancora ricordare l'osservazione di Aust, che riguarda un soffiatore di vetro e quella di Mobitz in soggetto affetto da asma bronchiale nervoso.

Ricerche di Fischer e Prettin, riferite da Benedetti e De Castro non hanno riconosciuto importanza a questi fattori eziologici.

Ma se ai fattori tosso-infettivi esclusivamente non si può attribuire la genesi della sclerosi delle arteriole polmonari, ancor più incerta nella sua natura risulta l'ipotesi d'una essenziale ipertensione istituitasi nel piccolo circolo secondo Vaquez e Giroux, Lambry e Parvu e Steinberg.

La concezione etio-patogenetica che ha trovato più consensi fra gli Autori sulla alterazione vascolare che costituisce la base anatomica della pneumopatia arteriolosclerotica è quella che riconosce alla malattia un substrato costituzionale nel senso di malformazioni strutturali congenite nell'ambito del pic-

colo circolo o cardio-vasali. Ora se in un numero limitato di casi è possibile il riscontro di alterazioni malformative, come in quelle di Romberg e Aust in cui eravi stenosi delle vene polmonari o permanenza del foro di Botallo o del dotto arterioso, o stenosi dell'aorta (Ljungdahl, Wodinsky, ecc.) la negatività di simili reperti nelle altre osservazioni toglie ad essi l'importanza patogenetica del quadro morboso della sclerosi delle arteriole polmonari.

Il Mönckeberg ritiene che si debba pensare all'esistenza di malformazioni strutturali congenite della parete vasale, per altro non dimostabili nè dimostrate da alcun Autore, sì che ne risulterebbe una debolezza congenita della parete arteriosa stessa. L'ipotesi di questo Autore è stata favorevolmente considerata da Hart, Zur Linden, Ajello, Gamma, ecc. e ripresa e sviluppata da Benedetti e De Castro. Secondo questi AA. la cosidetta arteriosclerosi primitiva della polmonare risulterebbe un esempio tipico di malattia a carattere costituzionale. Benedetti e De Castro considerano tale infermità come conseguenza di una meiopragia locale, uno stato abiotrofico o di precoce distrofia circoscritta ai vasi del piccolo circolo, od anche soltanto ad alcuni dei loro componenti istologici. Costa non crede — per la mancanza di una dimostrazione istologica — che si possano rendere responsabili ipotetiche anomalie congenite strutturali dell'arteria nella patogenesi della pneumopatia arteriolosclerotica.

E pertanto partendo dalla concezione — per altro, come abbiamo dimostrato, non precisa — che il tipo istologico delle lesioni vascolari nell'arteriosclerosi della polmonare secondaria a cardiopatia e nelle forme considerate primitive, sia unico, l'A. crede logico per la genesi di quest'ultima la ricerca di una causa che renda possibile l'analogia con quella, sul finale risultato patogenetico e cioè la ipertensione. L'A. pensa non ad una causa funzionale bensì ad una causa anatomica transitoria con effetto duraturo. A tal'uopo dà importanza alle modificazioni di pressione nell'ambito del piccolo circolo, particolarmente nei territori capillari — magari su la base di anomalie capillari — nel passaggio dalla vita intrauterina alla extrauterina. L'A. basa quest'ipotesi sul rilievo dell'esistenza di lesioni dei piccoli vasi venosi descritti in qualche caso di sclerosi primitiva della polmonare (Benedetti e De Castro, Guccione, Ajello, ecc.). Per altro il Costa non ritiene unica la genesi di questa ipertensione nell'ambito del piccolo circolo che altra volta potrebbe derivare da una transitoria permanenza di funzionalità delle vie fetali. Tuttavia tali ipotesi mi pare richiedano ulteriore conferma.

Recentemente il Signorelli ha osservato in un luetico, da lungo tempo — oltre 25 anni — sofferente di bronchite cronica, alterazioni vascolari dei rami medii dell'arteria polmonare, che dalla descrizione anatomo-patologica riferita dall'Autore appaiono del tutto avvicinabili al tipo della vera arteriosclerosi. L'Autore considera invece la sua osservazione come appartenente alla forma cosidetta primitiva dell'arteriosclerosi e mette in rapporto la malattia, anzichè ai fatti gravi di bronchite cronica, all'ipoplasia dell'apparato cardiovascolare, rilevato al tavolo anatomico. Il Signorelli partendo dalla concezione del Costa che il tipo morfologico della lesione dell'arteriosclerosi secondaria della polmonare non rileva differenze con quella della forma considerata primitiva, pensa che ambedue le forme siano basate sull'esistenza d'un fattore congenito predisponente su cui agirebbe come fattore determinante ora malattie cardio-polmonari, ora condizioni puramente funzionali.

Tutte queste concezioni patogenetiche basate essenzialmente sull'esistenza d'un fattore constituzionale, non varcano i limiti delle ipotesi, secondo Gamna, e come opportunamente rilevò il Sisto non servono che a sostituire alla nostra ignoranza concetti indefiniti. Non che si voglia mettere in dubbio la possibilità di un fattore costituzionale, che va ammesso, si può dire, in tutte le entità morbose, ma questo non può costituire l'elemento causale determinante la malattia.

Pertanto questo momento costituzionale non deve essere confuso con alterazioni malformative per quanto non sempre dimostrate. Tutt'al più si potrà considerare come condizione predisponente le malformazioni congenite che talora per quanto raramente, sono rappresentate da permanenza di funzionalità delle vie fetali, da ipoplasia cardio vascolare, da stenosi delle vene polmonari, ecc. Ma la causa determinante la malattia sfugge per ora alla nostra disamina.

Nella nostra osservazione non esiste alcuna malformazione nè furono messe in rilievo con gli esami opportuni lesioni strutturali malformative. La bronchite denunciata anamnesticamente non lasciò anatomicamente alcuna lesione, per cui non deve ritenersi responsabile del quadro morboso. Le notizie sulle abitudini, sulla professione del paziente, raccolte con scrupolo presso i parenti, anche dopo la morte dell'ammalato, nessuna luce portarono nel senso eziologico. Per cui io non mi sento autorizzato ad avanzare delle ipotesi genetiche. Solo sul tipo della lesione io non credo che possano ritenersi responsabili stati ipertensivi o puramente meccanici.

Per quanto la sede della malattia è circoscritta alla ultima diramazione arteriosa, mi sembrerebbe di dover attribuire maggior importanza ad azione di tossici endogeni ed esogeni, tenendo presente le particolarità funzionali del polmone. Certo l'anamnesi non soccorre in questo senso ma il medico sa delle difficoltà di raccogliere dai pazienti delle notizie e come sia spesso impossibile riuscire a far valutare agli ammalati l'importanza del rilievo dell'ambiente ove sono costretti a lavorare ed a vivere. Pertanto allo stato attuale pur ammettendo un fattore costituzionale predisponente, la causa determinante della pneumopatia arteriolosclerotica rimane ancora incerta ed indeterminata.

Conclusioni e riassunto.

Da quanto sono andato esponendo, sui dati della mia osservazione e sulla base dell'esame della letteratura si possono trarre le seguenti conclusioni:

— Esiste una particolare sindrome clinica definita da Ayerza-Posselt-Frugoni di cosidetta cardiopatia nera, la quale rileva i caratteri da ostacoli di circolazione nell'ambito del piccolo circolo che si manifestano con ipercianosi, poliglobulia, ipertrofia del cuor destro, dolori toracici.

— Il substrato anatomico di questa sindrome va ricercato in lesioni vascolari nell'ambito del piccolo circolo diverse nel tipo morfologico e nella eziopatogenesi.

Sulla base di queste differenze mi sembra opportuna una classificazione anatomica che potrebbe essere così concepita.

a) *Arteriosclerosi della polmonare* appartengono a questo aggruppamento i casi di arteriosclerosi dagli Autori definita secondaria ed in dipendenza di cardiopatia o sofferenze pleuro-polmonari, specifiche o no. Il tipo

morfologico delle lesioni arteriali a parte le differenze di maggiore o minore intensità del processo appartiene al quadro della vera arterosclerosi nel concetto attuale. L'eziologia non è unica e vari fattori concorrono nella sua genesi, tra cui gli ipertensivi, i tosso-infettivi, magari su un terreno costituzionalmente predisposto.

b) *Arteriti sifilitiche* per altro molto rare, come in qualche caso descritto nella letteratura.

c) *Pneumopatia arteriolosclerotica essenziale* cui appartengono le osservazioni considerate come arteriosclerosi primitiva, isolata, idiopatica della polmonare. Il tipo morfologico della lesione arteriale come ho rilevato nella descrizione del mio caso e sul rilievo degli altri esistenti nella letteratura è sempre ben differenziabili dalla vera arteriosclerosi. Si tratta di iperplasia a tipo connettivale dell'intima e dell'avventizia come nel mio caso, con sclerosi obliterante delle arteriole intraparenchimali del polmone. L'eziologia non risulta chiara e se è possibile ammettere un fattore costituzionale predisponente manca la dimostrazione d'una causa determinante, che forse non illogicamente potrà essere ricercata nei fattori tossici di natura endogena ed esogena. Questa malattia riconosce un quadro anatomo-clinico ben distinto e pertanto si deve considerare come un'entità nosologica con autonomia propria. Il nome di pneumopatia arteriolosclerotica essenziale ha lo scopo di fissare la localizzazione in via primitiva ed essenziale della malattia al polmone e di specificare il tipo morfologico dell'alterazione vascolare, rendendo possibile la differenziazione con altri quadri morbosi che possono dar luogo a sintomatologie simili.

BIBLIOGRAFIA.

Aiello. Rivista Sanitaria Siciliana, n. 1-2, 1928.
Id. Policlinico, Sez. medica, 1928.
Arrilaga. Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1913.
Id. Ibid., 1925.
Id. La Semana Medica, 1924.
Id. Rivista Medico-latino-americana, n. 118, 1925; riferito in La Riforma Medica, 1926.
Aust. Münch. med. Woch., 1892.
Ayerza. La Semana Médica, 1925, n. 1.
Id. Ibid., 1926, n. 26.
Bacon Apfelbach. Lavoro citato da Costa.
Bamberger. Cit. da Posselt.
Barlaro. Archives des maladies du coeur, ecc., 1918.
Berarida. Arch. Ital. di Anat. ed Istol. Patologica, 1930, n. 4.
Benedetti e De Castro. Cuore e Circolazione, 1927.
Id. Id. *L'arteriosclerosi del piccolo circolo.* L. Cappelli, ed. 1928, Bologna.
Borelli L. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1913.
Bracchetto Brian. Citato da Aiello.
Brünning. Ziegler's Beitraege z. path. Anat., ecc. Bd. XXX, 1901.
Bullrich e Behr. Lavoro citato da Ramos.
Cassarini. L'Ospedale Maggiore, 1924, n. 5.
Costa. Clinica Medica Italiana, V, n. 58, 1927.
Id. Ibid., V, n. 59, 1928
Crudeli. Rivista Clinica, 1868.
Dionisi. Soc. Lanc. degli Ospedali di Roma, 1894.
Dittrich. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahl., 1927, Bd. 36.
Durand. Thèse de Paris, 1927.
Durk. Münch. med. Woch., 1911.
Id. Naturissn. mediz. Gesellsch. Jena, 1910.

Ehlers. Virchow's Archiv., Bd., 178, 1904.
Eimery. Thèse de Paris, 1889.
Eppinger. e Vagner. Wiener Arch. f. inn. Medizin, 1920.
Escudero. La Semana Medica, n. 18, 1926.
Id. Archives des maladies du coeur, ecc., n. 7, 1926.
Evans. Lavoro citato da Costa.
Fischer. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin., Bd. 97, 1909.
Frey. Münch. med., Woch., 1922.
Frugoni. Il Morgagni, 1912, n. 96, 39.
Gamma. Pathologica, XIII, 1921.
Gelmann. Lavoro citato da Steinberg.
Giroux. Archives des maladies du coeur, ecc., 1910.
Id. Presse Médicale, 1912.
Giuffrida. Arch. di Patologia e Clinica medica, vol. IX, 1929.
Giulianini. Pathologica, vol. XXIII, 1931
Goyena. La Semana Medica, 1926, n. 27.
Guccione. Pathologica, XVII, 1925.
Hart. Berlin klin. Woch., 1916, n. 12.
Herxheimer. Zentralbl. f. all. Path. u. s. w. Sonderband zu Bd. 33, 1923.
Immermann. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, 1869.
Kidd. Citato da Costa.
Kilin. Citato da Steinberg.
Kitamura. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 65, 1908.
Klob. Wochenbl. d. Ztschr. d. Gesellsch. d. Aertze. Wien, vol. XXI, n. 45, 1865.
Krutsch. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathologie, Bd. XXIII, 1920.
Jennicke. Deutsche Medizin. Woch., n. 19, 1919.
Laache. Zentralbl. f. inn. Medizin, n. 34, 1889.
Lambry, Huguenin e Thomas. Annales d'Anatomie pathologique, n. 6, 1927.
Lang. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, vol. 143, 1924.
Laubry e Parvu. La Presse Médicale, n. 84, 1920.
Lenoble, Houllier, Pineau e Pouzin. Archives des maladies du coeur, ecc., n. 4, 1927.
Liebig. Zentralbl. f. Herz u. Gefässkrankh., n. 3, 1926.
Ljungdahl. Bergmann Verlag, Wiesbaden, 1915.
Marchiafava. Atti V Riunione Soc. Ital. di Patologia, Palermo, 1928.
Manca. Archivio per le Scienze mediche, vol. LII, 1928.
Mattirolo. Ibid., vol. XLIV, n. 7.
Mobitz. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, vol. 142, 1923.
Mönckeberg. Deutsch. med. Woch., n. 31, 1907.
Münzer. Ergebnisse der Gesamte Medizin, vol. IV, 1924.
Patino Mayer. La Semana Médica, 1916.
Pezzi. Atti Soc. Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche, 1923.
Pilotti. Rivista Ospitaliera, anno XIII, n. 20, 1923.
Posset. Münch. med. Woch., 1908.
Id. Ergebnisse der allg. Path. u. Path. Anatom., 1909.
Id. Wiener Arch. f. inn. Medizin, 1925.
Prettin. Lavoro citato da Benedetti e De Castro.
Ramos Jairo. Annales da Facultade de Medicina de São Paulo, vol. VII, 1932.
Rattone. Archivio per le scienze mediche, vol. IX, 1885.
Rogers. Refer. in Zentralbl. f. d Med. Wissensch., 1909, n. 6.
Romberg. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, 1891, 92.
Rössle. Münch. Med. Woch., 1908.
Sand. Citato da Costa.
Sanders. The Arch. of. int. Medicine, 1909.
Sauné. Thèse de Paris, 1877.
Schiassi. Arch. di Patologia e Clinica medica, vol. IX, 1930.
Schütte. Zentralbl. f. allg. Path. u. s. w., Bd. 25, 1914 .
Signorelli. La Riforma Medica, 1927.
Id. Il Policlinico, Sez. medica, n. 8, 1932.
Sisto. Minerva Medica, n. 2, 1931.
Steinberg. Ziegler's Beitraege z. path. Anat., Bd. 82, 1929.

THOREL. Ergebnisse der allg. Path. u. path. Anat., 1907.
TORHOST. Ziegler's Beitraege z. allg. Path., 1904, Bd. 36.
TUGENDREICH. Inaugural Dissertation. Berlin, 1912.
VACQUEZ. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1926, n. 32.
VACQUEZ e GIROUX. Archives des maladies du coeur, ecc., 1929.
VANZETTI. *L'arterisclerosi*. U.T.E.T., Torino, 1928.
WODINSKY. Citato da POSSELT.
WOLFRAM. Citato da COSTA.
ZAGARI. Rassegna Clinico-scientifica Italiana, n. 7, 1929.
ZUR LINDEN. Virchow's Archiv., Bd. 252, 1924

IV.

OSPEDALE S. SPIRITO IN SASSIA - ROMA
SALA LANCISI - Medico Primario: Prof. G. PILOTTI.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO - Direttore: Prof. A. NAZARI

Pseudotabe e pseudomeningite basilare di origine neoplasica (Endotelioma meningeo)

per il dott. GIOVANNI BORROMEO, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma.

Che i tumori del sistema nervoso centrale possano in alcuni casi realizzare le sindromi più svariate, e indurre nei più impensati errori diagnostici, è un fatto noto e che non ha certo bisogno di ulteriori conferme.

Tuttavia il caso presente offre tali singolarità di decorso clinico, simula così bene una malattia assai diversa nel suo aspetto tipico, e presenta un reperto anatomo-patologico così interessante, che sembra valga la pena di riferirlo per esteso.

Il caso in questione è il seguente:

M. A. carpentiere, anni 46, entra in Sala Lancisi il 30 gennaio 1930, vi muore il 4 aprile 1930.

La moglie ha avuto otto gravidanze ed un aborto.

Il malato contrasse lues nel 1900 curata subito con iniezioni di calomelano. Poi si è curato poco e saltuariamente. Nel 1917 contrasse malaria. Non ricorda altre malattie notevoli.

Due mesi prima dell'ingresso nell'Ospedale, cioè alla fine di novembre, improvvisamente, mentre camminava, cadde a terra privo di sensi per circa dieci minuti. Da allora ha avuto, non ricorda bene, se sei o sette accessi di perdita della coscienza. Durante l'accesso cadeva a terra, ma non gli hanno mai detto che avesse convulsioni durante tali attacchi. Però perdeva le urine e talora le feci. Non si è mai morso la lingua. Dopo l'accesso si sentiva debole ed aveva cefalea. Due volte ha avuto un attacco di vertigine senza caduta e senza perdita della coscienza; però anche questi attacchi più lievi si accompagnavano a sensazione di grande debolezza, confusione mentale, impossibilità a parlare. Aveva cefalea anche all'infuori degli attacchi e spesso la cefalea gli impediva il sonno.

Fino a ieri ha seguitato a lavorare. Ieri un attacco più grave del solito lo ha deciso a chiedere ricovero in Ospedale.

Accusa inoltre dolori vaghi diffusi qua e là per tutto il corpo. Alvo e urine normali; appetito normale.

Esame obiettivo: Condizioni generali discrete; sensorio integro; decubito indifferente; lingua umida lievemente impatinata.

Polmoni: Nulla di notevole.

Cuore: Nei limiti; toni netti; azione ritmica.

Addome: Trattabile, indolente; fegato debordante un dito dall'arco, non aumentato di consistenza, indolente. La milza è all'arco costale.

SISTEMA NERVOSO:

Motilità: Oculomozione mono e binoculare normale. Normale la motilità dei due facciali, dei muscoli masseteri e della lingua. L'ugola devia leggermente a sinistra durante la fonazione.

Non deficit motorii nè differenze di tono muscolare a carico dei quattro arti.

Riflessi: Pupille fortemente miotiche, quasi puntiformi, leggermente irregolari; bene reagenti alla accomodazione ed alla convergenza, *rigide* alla luce (Argyll Robertson).

Tendinei e periostei degli arti superiori presenti e di intensità normale.

Cutanei addominali e cremasterici bilateralmente presenti e vivacissimi. Rotulei e achillei *assenti* bilateralmente.

Sensibilità: Ipoestesia tattile e dolorifica in corrispondenza della regione mammaria destra (ritardo di percezione ed errori di localizzazione).

Stereognosi conservata ma evidentemente diminuita.

Evidente diminuzione del senso di posizione degli arti inferiori.

Sensibilità testicolare conservata.

Atassia evidente degli arti inferiori. Romberg presente. Andatura leggermente atassica che si accentua molto quando il malato chiude gli occhi.

Condizioni psichiche: Il malato è bene orientato rispetto al tempo, al luogo e alle persone. Non ha disturbi disartrici. Però sbaglia spesso i calcoli più elementari che esegue con lentezza. È straordinariamente emotivo, piange con facilità, è avvilito e depresso.

Esame delle urine: normali.

Puntura lombare: liquido limpido incolore, a forte pressione (a zampillo).

Nonne: negativa; Pandy: positiva; albumina: 0,50 per mille; Wassermann: negativa da 0,20 a 1 cmc. di liquor; Takata Ara: flocculazione immediata; benzoino colloidale: 0000022220000000; sedimento: modica linfocitosi.

Wassermann nel sangue: debolmente positiva.

Esame oftalmoscopico: Normale.

Dal 1° al 9 febbraio due iniezioni di 5 ctg. di calomelano.

Il 12 febbraio perdita di coscienza durata 5 minuti con perdita di urine.

Il 16 febbraio terza iniezione di calomelano.

Il 22 febbraio comincia la cura neosalvarsanica con una prima iniezione di 0,15 di Neosalvarsan.

Il 25 febbraio quarta iniezione di calomelano.

Il 1° marzo seconda iniezione di 0,30 di Neosalvarsan.

Il 3 marzo il paziente dice che negli ultimi tre giorni ha notato una rapida diminuzione della vista nell'occhio sinistro, dal quale presentemente dice di non vedere più affatto.

Il 4 marzo quinta iniezione di calomelano.

Il 5 marzo nella scheda di corsia è notato: da qualche giorno il Paziente mostra un evidente decadimento mentale, si sporca continuamente colle feci. Appare intontito. Si lamenta di non vedere dall'occhio sinistro. Si nutre da sè. Obbiettivamente questa mattina si nota ptosi della palpebra superiore sinistra, strabismo interno occhio sinistro, lieve strabismo interno anche dell'occhio destro.

Puntura lombare: liquido limpido a zampillo, lievissima xantocromia.

Albumina: 0,90 ‰; Nonne: positiva; Pandy: positiva; Weichbrodt: positiva; Wassermann: negativa da 0,20 a 1 cmc. di liquor; Takata Ara: tipo meningitico (colorazione rossa senza flocculazione); benzoino colloidale: 111112222200000 (reazione subpositiva nella zona luetica, reazione positiva nella zona meningea); sedimento: 48 linfociti per millimetro cubo contati con la cellula di Fuchs Rosenthal.

Esame oftalmoscopico: Negativo in O O; in O S notasi amaurosi completa; in O D emianopsia destra.

Si sospetta l'esistenza di una meningite basilare luetica data la comparsa della paralisi dei VI, parziale del III di sinistra, e dei disturbi della visione che portano ad ammettere un interessamento del chiasma.

Il 7 marzo si nota che il paziente appare sempre più confuso e stordito. Il visus in ambedue gli occhi è ridotto quasi a zero. Si pratica la sesta iniezione di calomelano.

L'8 marzo le condizioni si aggravano: il paziente è completamente amaurotico anche nell'occhio destro. Sta a bocca semiaperta, pronuncia le parole assai male, non mangia da sè, però la deglutizione sembra buona.

Cefalea modica, il polso è ritmico regolare, frequente (108).

La sera stessa compaiono voce nasale e disturbi della deglutizione.

Il 9 marzo si nota evidente paresi del facciale sinistro, assai più intensa nel territorio del facciale inferiore. Però anche il superiore è compromesso in modo evidente, specialmente è impossibile la chiusura completa delle palpebre. Bell evidente. Il corrugamento della fronte si compie ancora bilateralmente bene. Date le condizioni del paziente non si può stabilire se esistono differenze dell'udito dai due lati. Così pure è difficile stabilire se esistono differenze della motilità fra gli arti dei due lati. Si ha tuttavia l'impressione che il braccio destro sia meno forte del sinistro e i movimenti della mano più goffi che a sinistra. Evidentissima invece una paresi dell'arto inferiore destro che il malato riesce a sollevare appena (isolatamente) dal piano del letto. Invitato a sollevare ambedue gli arti, solleva soltanto il sinistro. È evidente un aggravarsi dell'atassia già preesistente degli arti inferiori. Si nota atassia modica che prima non esisteva nei movimenti degli arti superiori. Non sembra esistano disturbi grossolani della sensibilità. Accenno a Kernig.

Il paziente si è molto dimagrito e si va sempre più indementendo. Perde feci e urine, di tanto in tanto ha delirio con agitazione.

Si pratica una terza iniezione endovenosa di 0,60 di Neosalvarsan. Il 10 marzo si pratica un'altra puntura lombare. Il reperto è immutato, ma in più si nota un evidente reticolo di Mya. I bacilli tubercolari sono assenti all'esame microscopico. La Wassermann è sempre negativa. L'11 compare rigidità nucale. Il 12 ritenzione di urina. Il 13 si pratica un'altra puntura lombare: il liquido è sempre a forte pressione (a zampillo) lievemente xantocromico. I bacilli di Koch sono sempre assenti. La Wassermann è sempre negativa. L'esame oftalmoscopico è negativo. Il 16 marzo ha sei attacchi convulsivi generalizzati. Il 25 si pratica l'inoculazione nella cavia del liquido cefalo-rachidiano (il risultato della quale sarà in seguito constatato perfettamente negativo). Nella stessa giornata si fa un'altra iniezione di 0,60 di Neosalvarsan.

Nei giorni che seguono il paziente, completamente cieco e incosciente, è in preda a continuo delirio, poi lentamente va cadendo in coma che è completo il 27 marzo in cui sono aboliti anche i riflessi corneali, tanto da credere imminente l'obitus.

Invece il giorno seguente 28 marzo, si ha un improvviso miglioramento, il paziente si è svegliato, appare quasi cosciente. Esegue i comandi elementari, parla, a momenti, in modo da dar l'impressione di essere bene orientato. Dice di vedere soltanto la luce e l'ombra. Si pratica un'altra iniezione di calomelano.

Il 29 marzo però compaiono nuovamente lievi attacchi convulsivi. Il 31 marzo si pratica una iniezione endovenosa di 0,75 di Neosalvarsan.

Nei giorni seguenti di nuovo si aggrava, ripiomba nel coma e il 4 aprile avviene l'obitus.

Diagnosi clinica: « Lues - Tabe dorsale - Meningite basilare (tubercolare ?) ».

*
* *

L'autopsia e più l'esame istologico dovevano riservare ben grandi sorprese.

Reperto di autopsia: Marasma. Emorragie sottoendocraniche del ventricolo sinistro. Aderenze pleuriche fibrose apicali bilaterali. Tubercolosi caseosa con rammollimento centrale ed eruzione miliarica circostante nell'apice sinistro. Bronco-polmonite acuta bilaterale. Ulcera tubercolare unica del tenue. Arteriosclerosi aortica di medio grado, degenerativa, iperplastica, *sagrinata*, diffusa. Ipertrofia e dilatazione della vescica. Cistite cronica purulenta.

A carico del *sistema nervoso* si nota quanto segue: La dura madre cerebrale è tesa. Il cervello asciutto. Aderenza del lobo temporo-sfenoidale all'apice della fossa cerebrale media di sinistra con erosione superficiale neoplastica dell'osso dello sfenoide. Cisti da rammollimento di quasi tutto il lobo temporo-sfenoidale sinistro contenente liquido giallo ocraceo. Sulla dura madre della base si notano tre piccoli noduli neoplastici.

La lepto-meninge della base del cervello a prima vista sembra normale e non si riscontrano quelle lesioni meningee che ci si sarebbe aspettato data l'intensità dei sintomi basilari presentati in vita dal malato. Guardando meglio però si nota un leggero ma uniformemente diffuso, ispessimento della pia meninge.

Le alterazioni della leptomeninge appaiono invece molto intense in corrispondenza del midollo spinale, specialmente dalla parte inferiore del midollo cervicale in giù.

La leptomeninge appare fortemente ispessita in modo ineguale, e con numerosi noduli neoplasici di varia grandezza.

Intensissime sono queste alterazioni in corrispondenza della cauda equina ove i nervi sono fusi insieme a gruppetti di due tre e anche più e, a tratti inglobati dai noduli neoplastici.

Alla sezione del midollo si nota un aspetto grigio dei cordoni posteriori che rammenta perfettamente quello della tabe dorsale.

Reperto istologico: L'esame microscopico dei preparati eseguiti nelle varie parti del cervello e del midollo spinale, comprese le meningi, e colorati con ematossilina-eosina, dimostra che tutte le alterazioni descritte macroscopicamente in quelle parti sono di natura neoplastica, ad eccezione della degenerazione dei cordoni posteriori del midollo spinale, secondaria alle alterazioni neoplastiche dei cordoni stessi.

Tale neoformazione di natura indubbiamente endoteliomatosa, si presenta ovunque con lo stesso aspetto, salvo le variazioni in rapporto con le varie sedi ove si è sviluppata.

Trattasi di un'infiltrazione neoplasica diffusa con formazioni nodulari, rare alla base del cervello, più numerose lungo il midollo spinale e ancor più lungo le radici della cauda.

La neoformazione appare costituita da cellule di aspetto endoteliale, ordinate in fasci, in cordoni o in alveoli, questi ultimi forniti di uno scarso ed esile stroma connettivale.

In alcune parti dei noduli appare una caratteristica distribuzione periteliale delle cellule stesse attorno ai vasi sanguigni.

Appaiono anche cellule giganti sinciziali e qualche rara stratificazione concentrica con degenerazione ialina senza calcificazione manifesta.

La neoformazione è limitata all'interno del sacco meningeo e non si diffonde lungo le radici spinali nei gangli.

Nel midollo spinale stesso la neoformazione invade a tratti per tutta la lunghezza del midollo, la sostanza bianca dei cordoni anteriori, laterali, e posteriori; approfondandosi nei primi di pochi millimetri nello spessore della sostanza bianca, nei laterali fin quasi a raggiungere le corna posteriori dell'H grigio, e invadendo e sostituendo nel midollo dorsale basso tutti i cordoni posteriori (insinuandosi lungo il setto posteriore) lasciando libera la zona intermedia posteriore.

In tutta l'estensione del midollo, intorno al canale centrale si notano gruppi di cellule proliferate che ricordano quelle neoplastiche e che hanno distribuzione perivasale.

Lungo i nervi della cauda i numerosi noduli neoplastici di varia grandezza sono sviluppati nell'interno del perinervio comprimendo, in alcuni punti invadendo il tessuto nervoso dei nervi stessi.

Gli stessi fatti si riscontrano alla base del cervello.

Il nodulo neoplasico invadente anche l'osso in corrispondenza della fossa cranica media appare nelle sezioni, sviluppato intorno al ganglio di Gasser senza notevoli alterazioni del ganglio stesso eccettuati alcuni punti limitati nei quali la neoplasia invadendo la formazione propria, del ganglio, ha determinato alterazioni regressive da compressione delle cellule ganglionari.

La stessa infiltrazione neoplasica diffusa descritta nella meninge spinale, si riscontra, ugualmente diffusa, nella pia meninge della base, contraendo gli stessi rapporti con i nervi cranici (specie con l'ottico e con l'oculomotorcomune) che appaiono in parte compressi, in parte, e ciò è specialmente evidente nel chiasma dei nervi ottici, direttamente invasi nella loro sostanza nervosa.

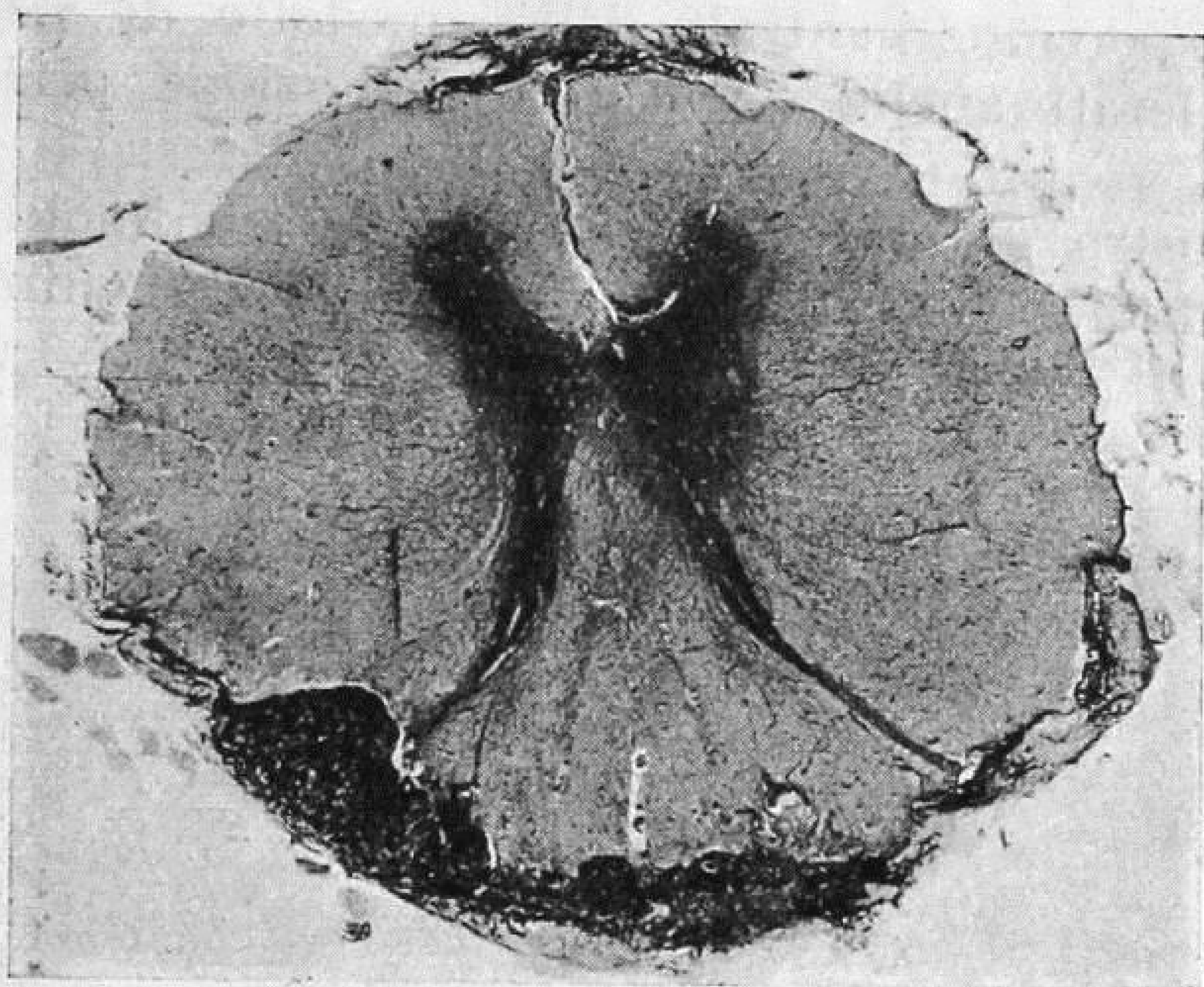


Fig. 1. — Midollo cervicale alto. Il tumore invade la periferia dei cordoni posteriori e la zona di Lissauer di sinistra.

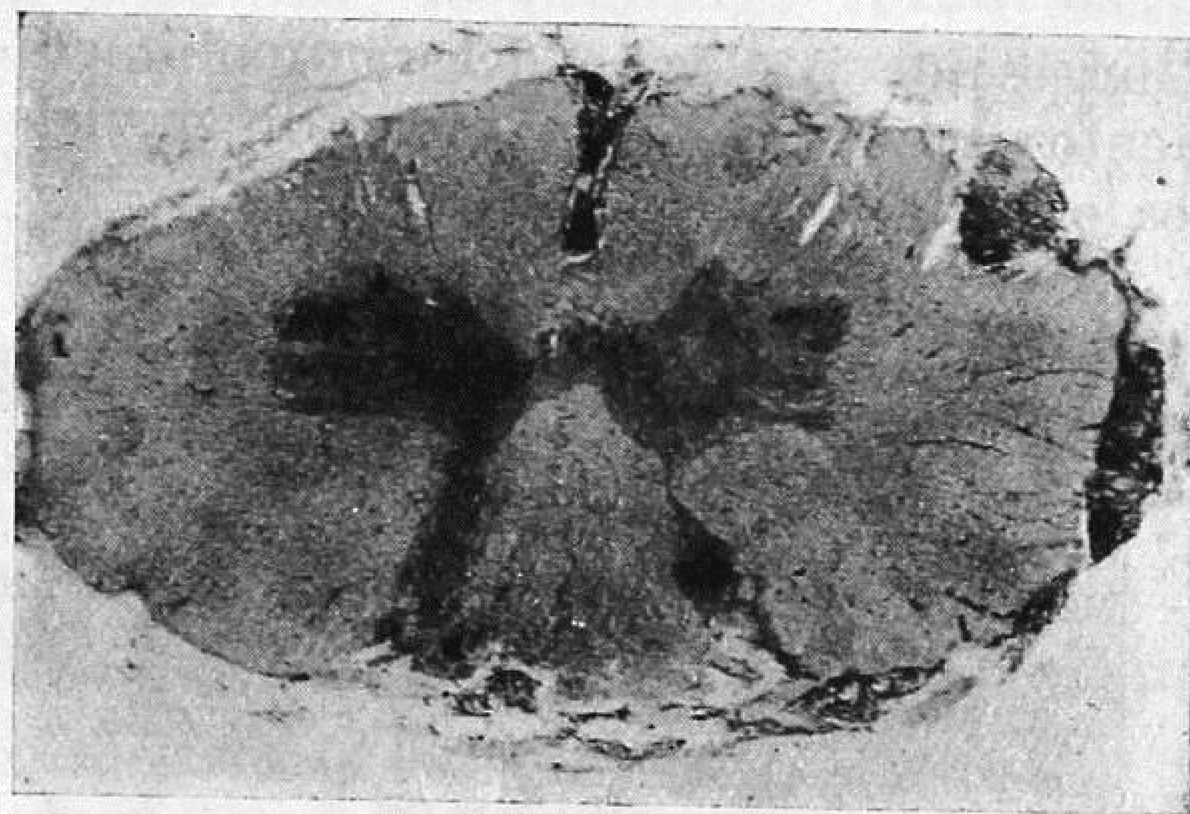


Fig. 2. — Rigonfiamento cervicale. Il tumo re invade il cordone anterolaterale di destra.

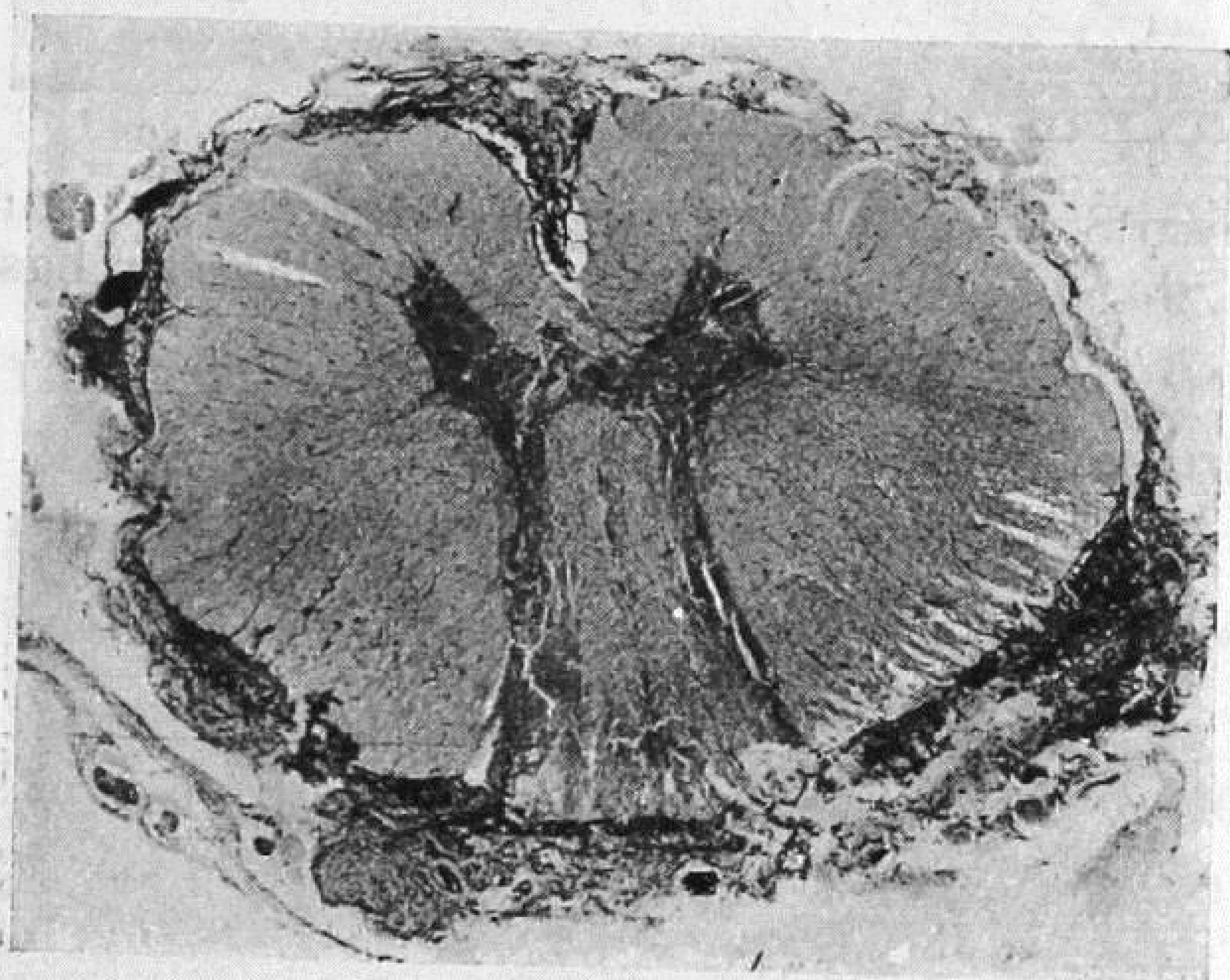


Fig. 3. — Midollo subito al di sotto del rigonfiamento cervicale. Il tumore infiltra la meninge della faccia posteriore del midollo.

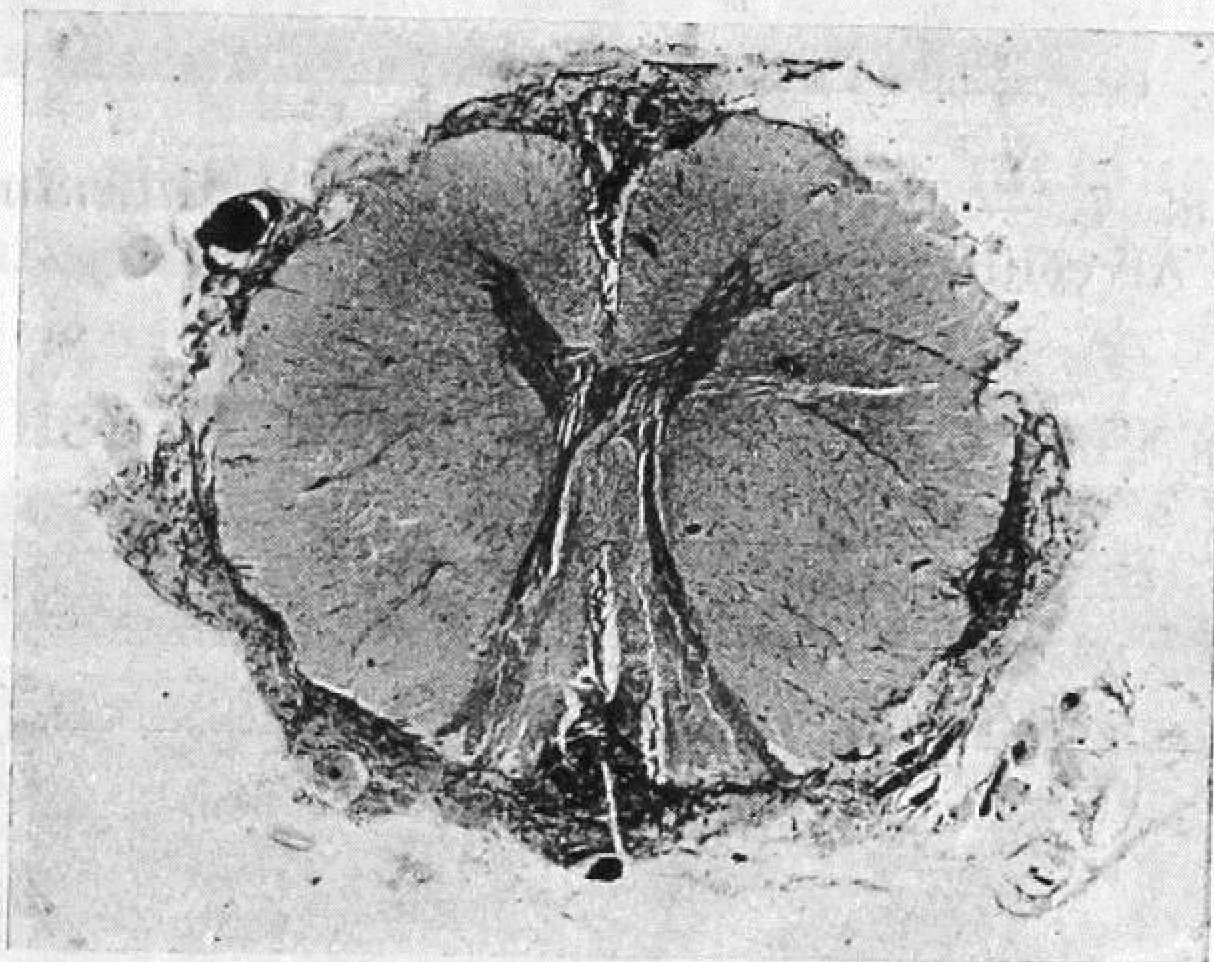


Fig. 4. — Midollo dorsale alto. Il tumore comincia a invadere i cordoni posteriori lungo il setto posteriore.

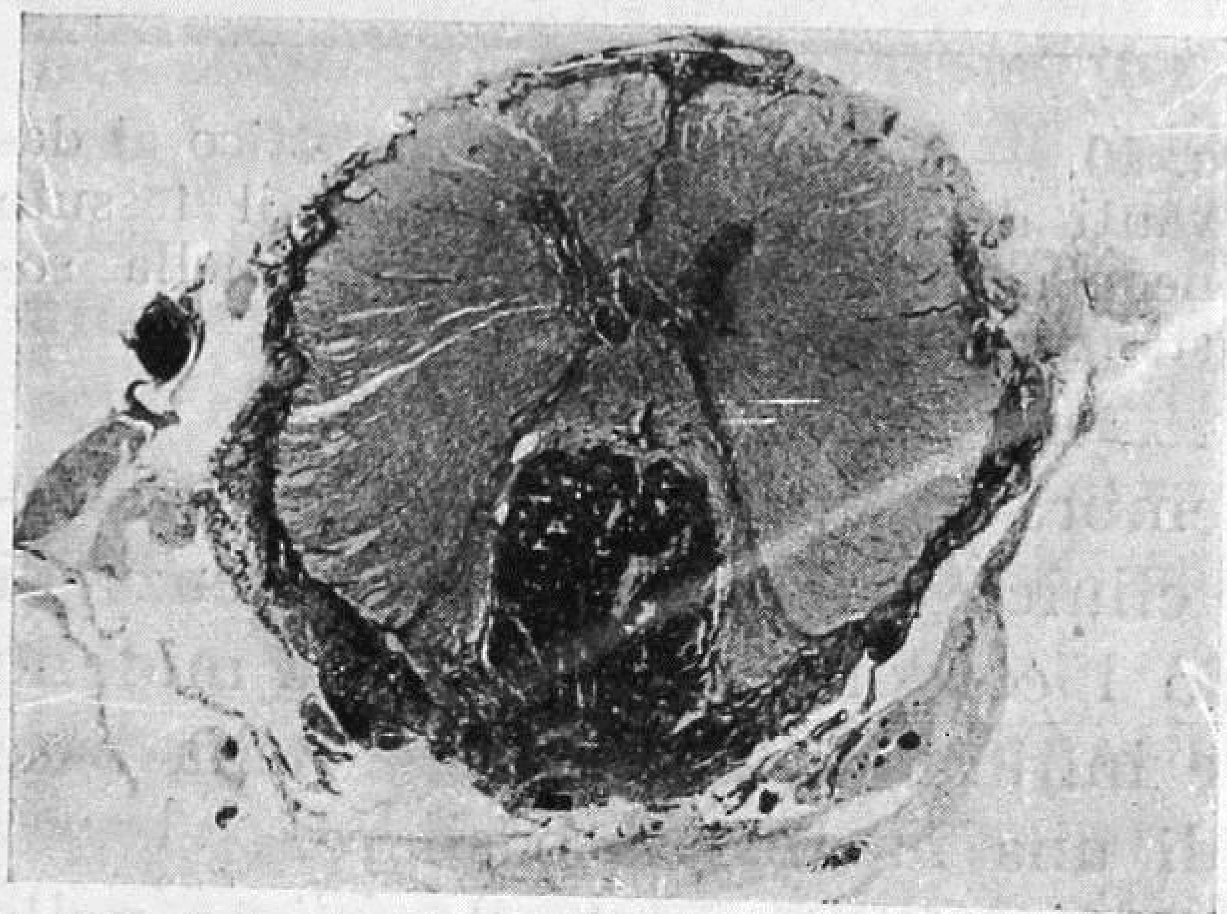


Fig. 5. — Midollo dorsale basso. Il tumore ha infiltrato largamente i cordoni posteriori.

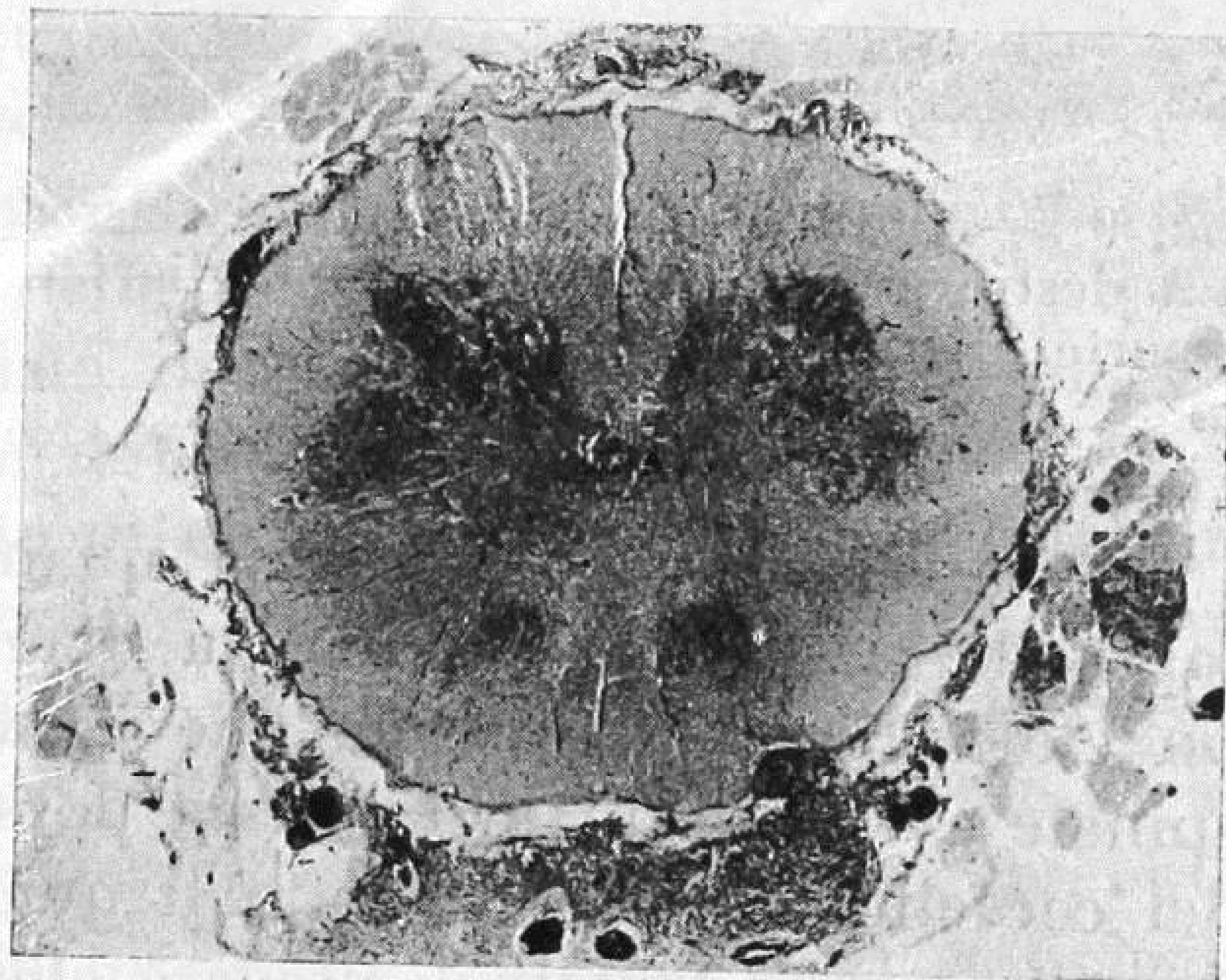


Fig. 6. — Midollo lombare. Il tumore è limitato alla meninge specie della faccia posteriore del midollo.

Analogamente a quanto si è notato riguardo al canale centrale del midollo spinale, immediatamente al disotto dell'ependima della porzione centrale dell'acquedotto di Silvio appaiono gli stessi elementi cellulari proliferati anche qui con distribuzione perivasale.

L'esame istologico del rammollimento dimostra gli ordinari caratteri del rammollimento ischemico senza nulla di speciale all'infuori dell'infiltrazione neoplasica meningea e perivasale.

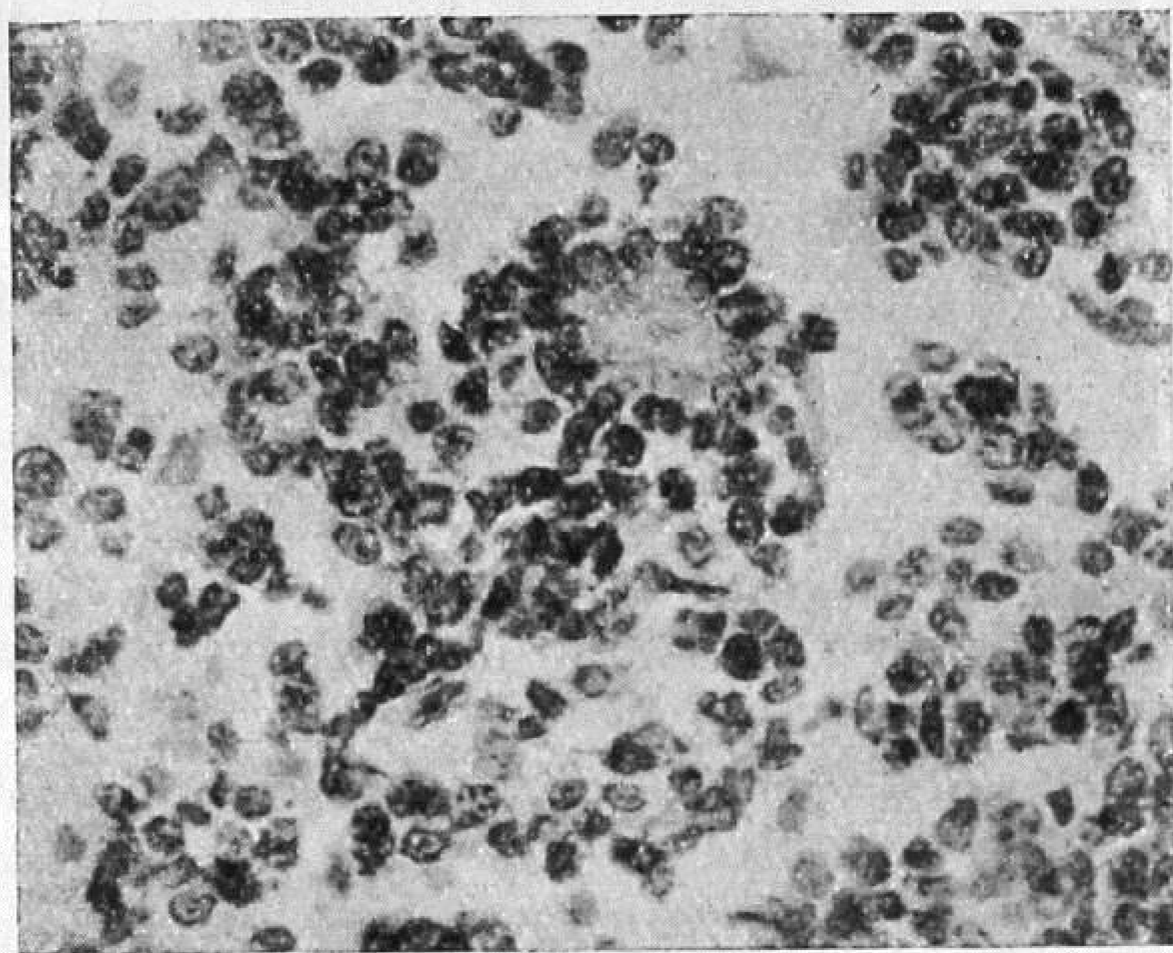


Fig. 7. — Il tumore a forte ingrandimento. Al centro tipica figura a rosetta.

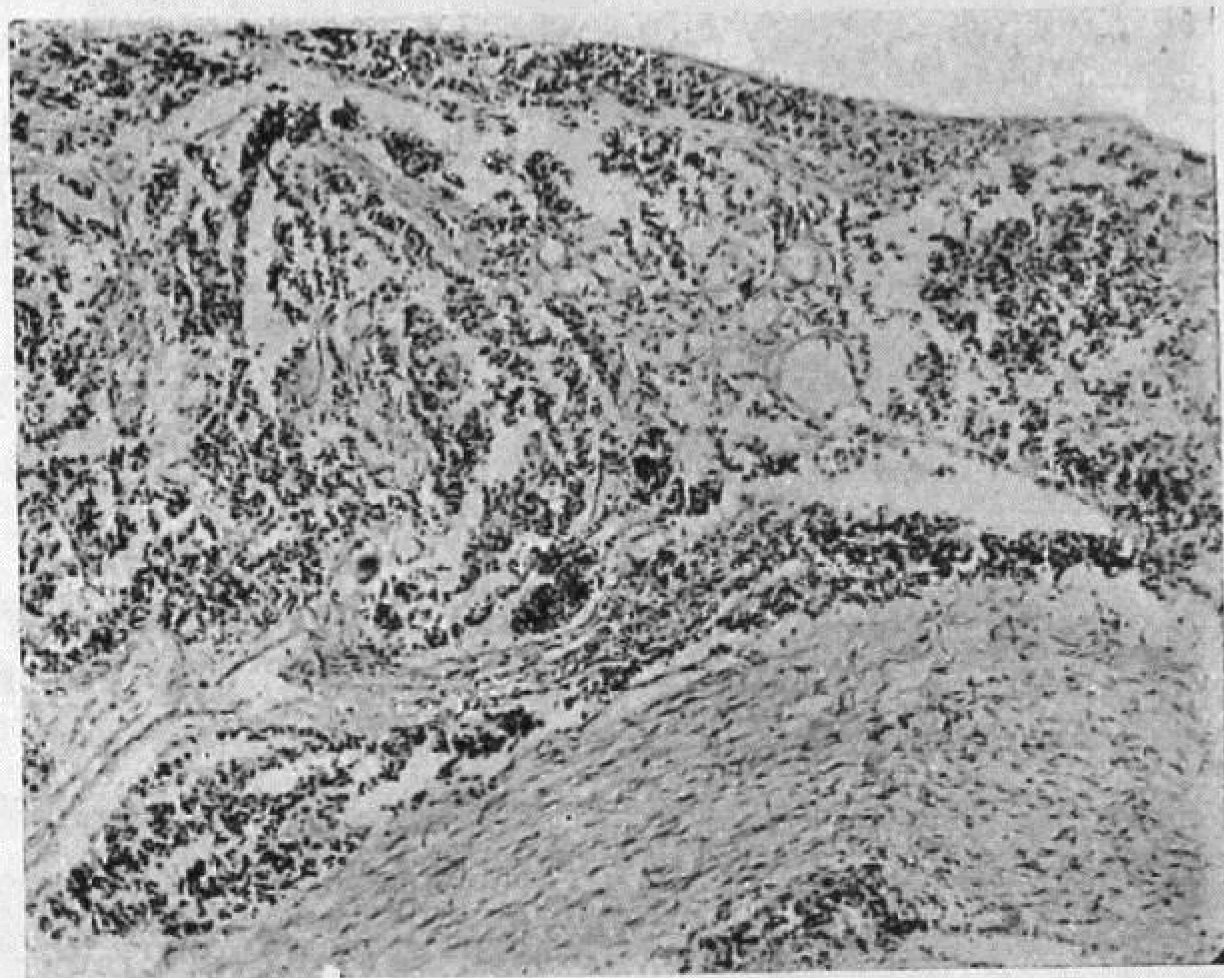


Fig. 8. — Il tumore in un nervo della cauda. In alto il tessuto neoplastico, in basso il tessuto nervoso.

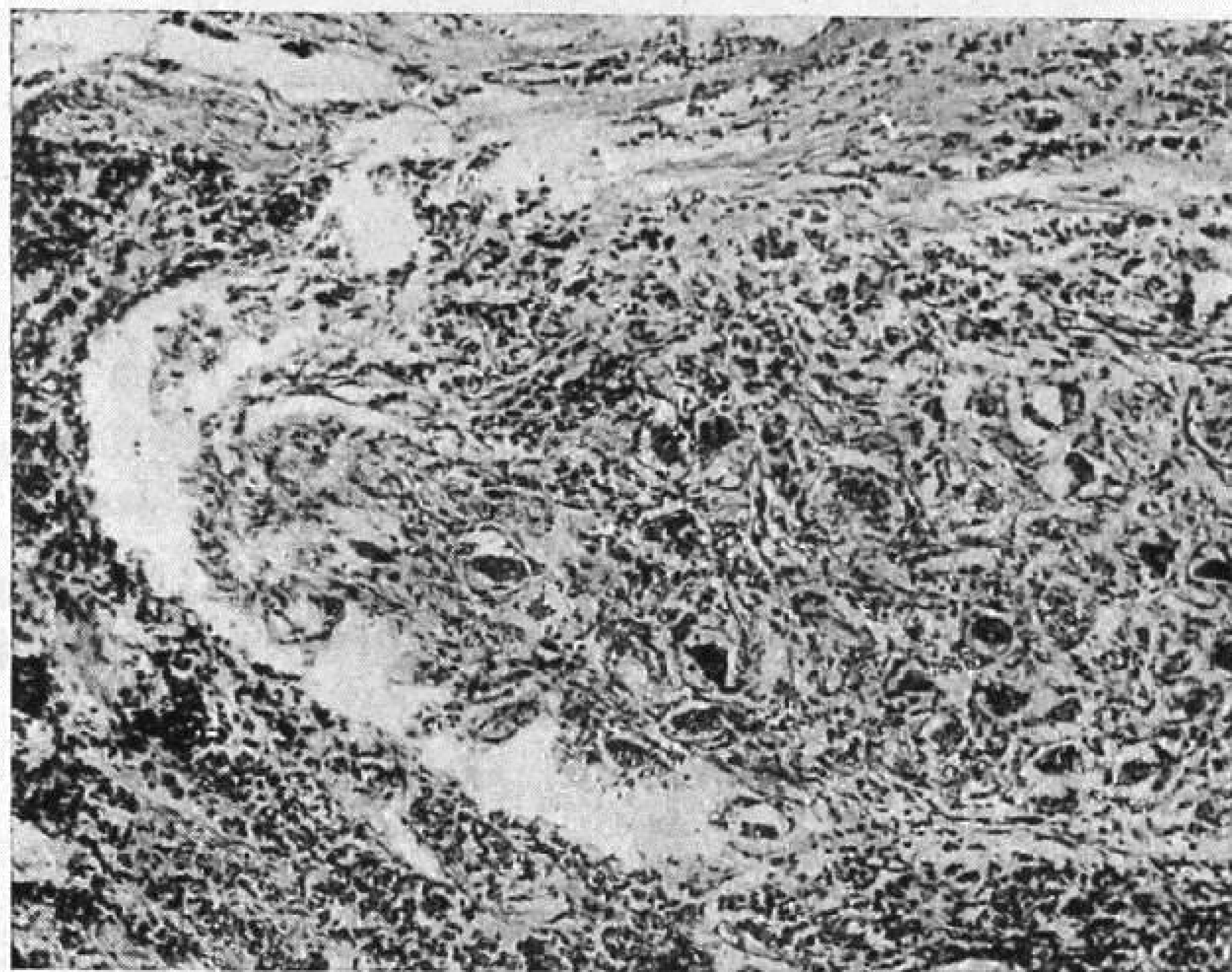


Fig. 9. — Il tumore nel ganglio di Gasser. A destra si notano le cellule gangliari in parte alterate.

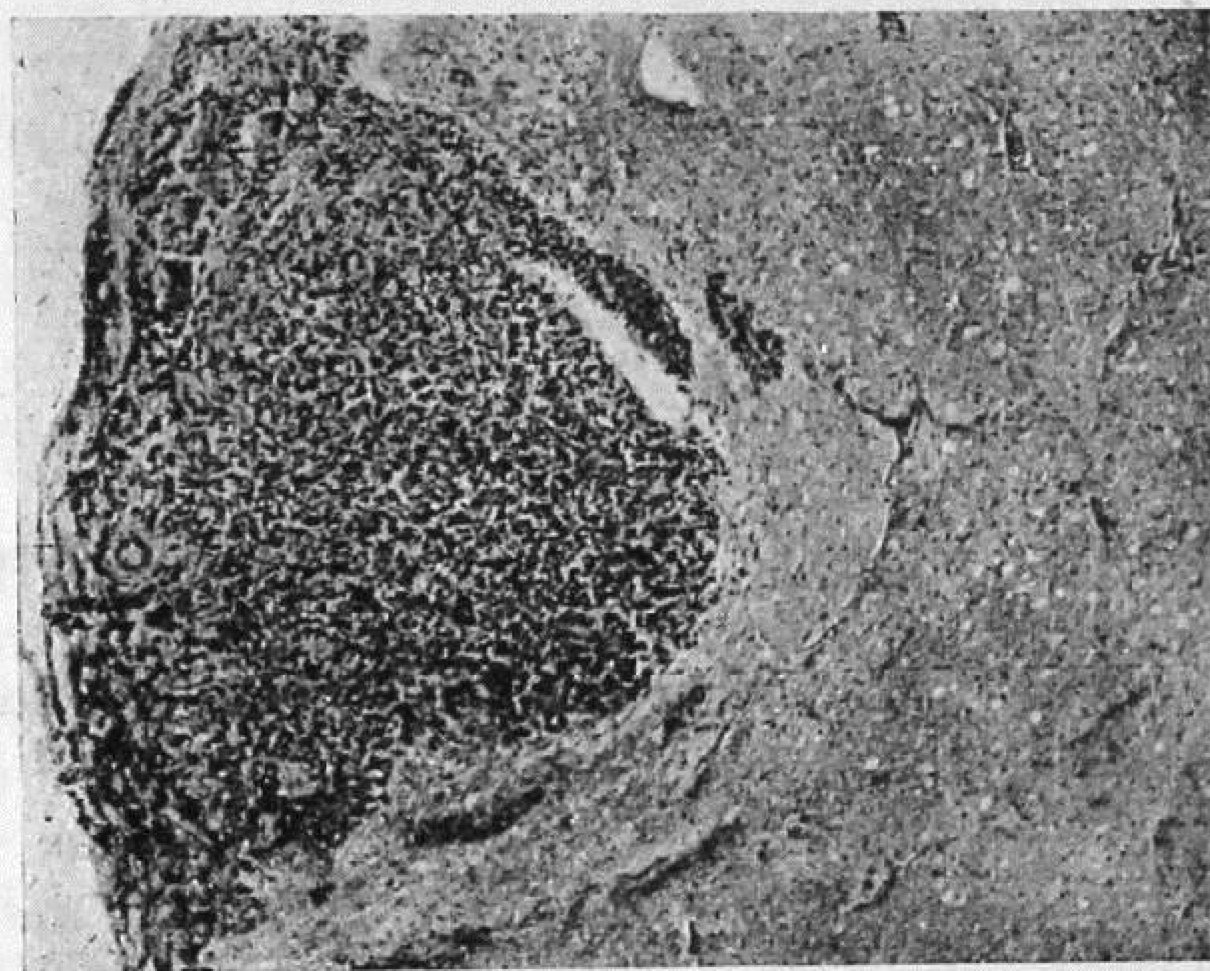


Fig. 10. — Il tumore nel nervo ottico al davanti del chiasma. A sinistra il tessuto neoplastico infiltrato a cuneo nella sostanza nervosa.

Contrariamente dunque a quanto sembrava legittimo aspettarsi, l'autopsia ha smentito in pieno la diagnosi clinica e ha rivelato l'esistenza di un endotelioma meningeo, che invadendo i cordoni posteriori del midollo spinale aveva simulato una tabe dorsale, e infiltrando la meninge della base del cervello, aveva riprodotto il quadro di una meningite basilare.

Si sarebbe tentati di credere che il tumore siasi iniziato dapprima nelle meningi spinali lungo la faccia posteriore del midollo, e solo dopo siasi diffuso alle meningi cerebrali. Ciò si può supporre e per il dato clinico che all'ingresso in ospedale, due mesi prima dell'obitus, l'esame obbiettivo, men-

tre era ricco di sintomi midollari era completamente privo di sintomi cerebrali; e per il dato anatomo-patologico in quanto mentre le meningi spinali sono fortemente infiltrate, le radici della cauda inglobate dal tessuto neoplastico, e il midollo invaso dalla sua stessa sostanza; le meningi cerebrali ad eccezione dei noduli menzionati sopra, sono macroscopicamente di aspetto quasi normale e solo l'esame istologico svela in esse la presenza del tessuto neoplastico.

Il vasto rammollimento notato nel lobo temporo-sfenoidale di sinistra ha l'apparenza di un banale rammollimento ischemico e data l'esistenza alla periferia di esso di focolai di infiltrazione neoplastica perivasale non è forse fuori di luogo supporre che il rammollimento possa stare in rapporto con la occlusione neoplastica di qualche vaso. Ma questa non è che una semplice supposizione, emessa per la mancanza di note di arteriosclerosi cerebrale o di arterite luetica delle arterie cerebrali stesse.

Il reperto di autopsia, spiega bene i sintomi osservati in vita.

L'invasione dei cordoni posteriori e la consecutiva degenerazione secondaria di essi spiegano l'abolizione dei rotulei, degli achillei, l'atassia, il Romberg, le alterazioni della sensibilità profonda in una parola i sintomi tabici (vedremo poi quello che si può pensare dell'Argyll Robertson).

L'invasione delle meningi cerebrali e spinali spiega il quadro meningitico colla rigidità nucale il Kernig, l'aumento di pressione del liquor, i caratteri meningitici del liquor stesso

L'invasione per opera del tumore del chiasma dei nervi ottici spiega la sindrome chiasmatica presentata dall'infermo. L'invasione neoplastica e la compressione degli altri nervi cranici spiega le loro paralisi, in una parola la sindrome di meningite basilare.

A questo punto è legittimo domandarci: era possibile evitare l'errore diagnostico? In altre parole potevano i sintomi presentati dall'infermo inquadrarsi anche nella diagnosi di un tumore del sistema nervoso o per lo meno indurre a sospettare questa affezione?

Presi isolatamente, più o meno tutti i sintomi in questione sono stati descritti nel caso di tumori cerebrali e spinali, e la ragione è ovvia data la possibilità nei neoplasmi delle più varie localizzazioni.

Non c'è, si può dire, sintomo neurologico che non sia stato descritto nel corso dei tumori del sistema nervoso. Sarebbe perfettamente ozioso ripetere tutte le varie forme di decorso clinico e tutta la varietà di segni che sono stati descritti negli ultimi anni nelle forme cliniche anomale di tali affezioni. Il Paziente ebbe fin dall'inizio degli accessi apoplettiformi. Essi sono stati più volte descritti nella tabe dorsale, sebbene Oppenheim (1) dichiari di non crederli affatto in rapporto diretto con essa, e sono un sintomo molto frequente dell'inizio di una paralisi progressiva, insorga questa da sola o si aggiunga ad una tabe preesistente. E tale appunto fu l'interpretazione che durante la vita dell'infermo si dette di tali accessi. Ma simili accessi apoplettiformi sono stati più volte descritti anche nei tumori cerebrali.

Anche i sintomi soliti a riscontrarsi nella tabe dorsale sono stati isolatamente descritti nei tumori spinali. Infatti Bruns (2) nel suo classico trattato sui tumori del sistema nervoso centrale, accenna a sintomi spastico-atassici nei tumori intramidollari invadenti i cordoni posteriori e laterali. Men-

ziona fra i sintomi dei tumori del rigonfiamento cervicale la miosi e la rigidità pupillare non parla di un vero Argyll Robertson dice « Miosys und Pupillenstarre » pag. 355 e Oppenheim dice « Tumori che comprimono i cordoni posteriori possono essere causa di atassia: quando essi risiedono alla altezza del midollo lombare superiore il fenomeno del ginocchio può scomparire fin dai primi periodi » (loco cit. pag. 408).

Sempre nel capitolo dei tumori midollari, Strümpell dice che più o meno tardi si presentano disturbi della sensibilità col tipo dell'affezione dei cordoni posteriori.

Nessun autore però, a quanto risulta allo scrivente, ha mai descritto nei tumori spinali una così perfetta sindrome tabetica come quella del caso presente.

Anche, e a maggior ragione i sintomi di meningite basilare possono rientrare nel quadro di un tumore cerebrale, infatti sintomi a carico dei nervi della base si osservano spessissimo nei tumori cerebrali anche quando il tumore non è affatto localizzato in prossimità di essi, ma soltanto come effetto dell'ipertensione cerebrale. Così si osservano paralisi dei muscoli oculari, alterazione dell'olfatto, compressione dell'ottico, ecc. e anche nei tumori cerebrali della più svariata localizzazione si possono avere sintomi spinali a tipo meningitico con dolori e parestesie a distribuzione radicolare, forse per la diffusione della pressione nello spazio subaracnoideo spinale con compressione dei gangli spinali e delle radici posteriori che infatti possono presentare alterazioni istologiche da compressione (Oppenheim 3, Wollemberg 4, Nageotte 5, Raymond 6).

Però è fuori di dubbio che se ognuno dei sintomi morbosi presentati dal paziente, preso in sè, può stare benissimo nella sintomatologia di un tumore cerebrale o spinale; se è vero pure che l'intiera sindrome di una meningite basilare può essere simulata da un tumore cerebrale anche non localizzato alla base del cervello; è pur sempre vero che non si vede una sindrome tabica così completa e così pura senza cioè sintomi spastici, realizzata da un tumore midollare.

Ciò rende legittimo il dubbio che non tutto il quadro morboso in questione sia da mettere in conto dell'endotelioma meningeo.

Non potrebbe trattarsi di un tabetico in cui successivamente siasi impiantato il tumore meningeo?

I cordoni di Goll apparvero all'autopsia grigi, con un aspetto, come si è detto sopra, che rammentava perfettamente quello della tabe.

È vero che data la presenza del tumore su tutta la meninge spinale nella faccia dorsale del midollo con la conseguente compressione delle radici posteriori alla loro entrata nel midollo stesso, e data sopra tutto la presenza del tumore in alcuni tratti del midollo addirittura nei cordoni posteriori (fig. 5) è logico interpetrare l'aspetto grigio dei cordoni posteriori come espressione della degenerazione Walleriana.

Ma anche nessuno ci vieta di pensare che, in cordoni posteriori già colpiti dalla tabe, si sia successivamente annidato il tumore.

La ragione più importante che induce a prendere in seria considerazione questa ipotesi è la lues che, nel caso in questione, è indubbiamente provata,

dalla confessione del malato, dall'esito della Wassermann nel sangue, e dal reperto di aortite luetica messo in evidenza dalla autopsia. E se anche non si vuol dare grande valore a questo fatto, riflettendo che logicamente non è detto che per essere il soggetto luetico, la sua malattia debba necessariamente dipendere dalla lues; resta pur sempre la presenza dell'Argyll Robertson che è così universalmente riconosciuto come sintomo di lues nervosa.

Ma, come si vedrà in breve, alla diagnosi di tabe non si oppone soltanto il reperto anatomico che spiega in modo tanto più suggestivo tutto il quadro morboso, ma anche il comportamento degli esami ripetuti del liquido cefalorachidiano. L'esito di questi esami ha, diciamo così, negato sempre la diagnosi di tabe, e questo fatto acquista un valore tanto più grande se messo in rapporto con il reperto anatomico.

E finalmente vedremo che lo stesso Argyll Robertson può inquadrarsi anche esso nella sindrome tumorale, cosicchè non rimane più alcun dubbio che non solo il quadro di meningite basilare, ma anche quello di tabe dorsale, deve essere attribuito al tumore stesso.

Vediamo innanzi tutto il comportamento del liquido cefalo-rachidiano.

All'ingresso in ospedale, quando già la sindrome tabica era nella pienezza del suo sviluppo, il liquor presentava è vero una lieve iperalbuminosi e una lieve linfocitosi, ma la Nonne e la Wassermann erano negative, e il benzoino colloidale presentava una curva perfettamente normale.

Quando insorse la sindrome meningea basilare, il liquor si modificò moltissimo ma indicando nel suo complesso una infiammazione delle meningi: il liquido si fece lievemente xantocromico, crebbero l'albumina e i linfociti, la Nonne divenne positiva, la Takata Ara fu a tipo meningitico, ma la Wassermann rimase sempre ripetutamente negativa. La curva del benzoino soltanto, nettamente positiva in zona meningitica, si presentò subpositiva in zona luetica.

Ora è verissimo che anche a tabe conclamata la Nonne e la Wassermann possono essere negative, ma si tratta di un reperto molto raro, per non dire eccezionale.

Da Plaut, Rehn, e Schottmüller (7) la reazione di Nonne nella Tabe è data positiva nel 90-95 % dei casi. La stessa cifra dà Nonne in persona (citato da Bing (8).

La Wassermann nel liquor dei tabetici era data per rara anticamente, quando questa reazione si praticava con 0,2 di liquor, come nel metodo originale di Wassermann per il siero di sangue. Ma con l'abitudine odierna di praticare questa reazione con quantità crescenti di liquor fino ad un cmc. i risultati sono ben diversi.

Così Strümpell (9) dice « nel liquido cerebrospinale la originale reazione di Wassermann riesce positiva solo in un piccolo numero di casi. Metodi nuovi più perfezionati con l'uso di grandi quantità di liquido cerebrospinale (0,8-1,0 cmc.) ci hanno però anche qui nel gran numero dei casi (in circa il 90 %) dato un risultato positivo ».

Ma Nonne, che in materia è l'autorità più universalmente riconosciuta) arriva ancora più in là, e dice che mentre con il metodo originale la positività si ha nel 5-10 %, con quantità di liquor più considerevoli (fino a 1 cmc.)

la positività arriva quasi al 100 % nei casi di tabe pura, e al 100 % nei casi di paralisi o di tabo-paralisi (vedi Bing, loco cit., pag. 238).

Ora nel caso in questione la Wassermann nel liquor fu praticata quattro volte sempre con quantità crescenti da 0,2 a 1 cmc. e sempre con esito negativo.

E se questo reperto parlava contro la diagnosi di tabe, parlava pure contro la diagnosi di meningite basilare luetica che fu sospettata poi.

Sempre secondo Nonne nella sifilide cerebro-spinale la R. W. è quasi sempre positiva, e ciò egli aggiunge, è un sintomo di diagnosi differenziale importante con la sclerosi a piastre e i tumori cerebrali e midollari.

Inutile insistere ulteriormente nel far notare che le altre alterazioni del liquor pesentate in secondo tempo dal caso attuale, aumento dell'albumina, Nonne e Pandy positive, aumento delle cellule del sedimento, aumento della fibrina rivelato dal reticolo Mya; non hanno nessun carattere di specificità e indicano soltanto la irritazione meningea determinata dalla presenza del tumore stesso.

Resta ora da discutere la presenza del sintomo di Argyll Robertson.

Ma prima di procedere innanzi sarà bene porre in chiaro che nel caso oggetto di questa pubblicazione esisteva realmente un Argyll Robertson vero e proprio.

Un oftalmologo autorevole, il Poulard (10) deplora che non tutti i medici abbiano una nozione esatta del sintomo di Argyll Robertson, tanto da credere necessario in una conferenza tenuta innanzi a un pubblico di medici, di ripeterne la definizione con queste parole: « Il sintomo descritto da Argyll Robertson era caratterizzato da una pupilla in miosi, mobile all'accomodazione e convergenza, e immobile alla luce. La miosi faceva parte della sindrome. Con ragione questa sindrome è stata estesa a tutti i casi in cui senza la miosi, la pupilla, mobile all'accomodazione, resta immobile alla luce ». Altri autori come ad esempio Willbrand e Saenger chiamano questo sintomo così ampliato, anche « rigidità pupillare riflessa ».

Nel caso oggetto di questa pubblicazione le pupille erano fortemente miotiche, quasi puntiformi, leggermente irregolari. Bene reagenti all'accomodazione, rigide alla luce.

Nessun dubbio quindi che esistesse un vero e proprio Argyll Robertson.

Ora che questo sia un sintomo di grandissimo valore per la diagnosi di tabe o per lo meno di sifilide nervosa è cosa oziosa far rilevare.

È fuori di dubbio che pur ricordando i rari casi in cui si può avere questo sintomo anche all'infuori della sifilide nervosa, la mente del medico corre subito a questa malattia quando gli capita di riconoscere l'esistenza dell'Argyll. È anche fuori di dubbio che nei trattati più classici di neuro-patologia i tumori del sistema nervoso non sono affatto menzionati nemmeno fra le cause rare di rigidità pupillare riflessa.

Dejerine (11) dice che questo segno accompagna così spesso le manifestazioni sifilitiche che certi autori l'hanno considerato come una stigmate di questa affezione. Però dice che si trova anche nella nevrite interstiziale ipertrofica, nell'atrofia muscolare tipo Charcot Marie e « d'une manière exceptionnelle dans d'autres affections », pag. 1162.

E nel trattato di P. Marie (12) Poulard trattando delle alterazioni pupil-

lari, dopo aver detto che l'Argyll Robertson è spesso per molto tempo la prima manifestazione della tabe, della paralisi generale e della sifilide cerebro-spinale, dice che certi, fra cui Babinski, lo considerano come un sintomo di sifilide nervosa. Infatti dice Poulard quasi tutte le affezioni in cui si riscontra questo sintomo sono state precedute dalla sifilide, al punto che esso, isolato o associato deve sempre far pensare alla sifilide. Però egli stesso riconosce che è stato riscontrato anche all'infuori di essa nella sclerosi a placche (una volta), nella siringo-mielia, nella nevrite interstiziale ipertrofica. E Strümpell (l. c.) dice parlandone nel capitolo della tabe: « È un sintomo precocissimo, talchè gli si deve attribuire un importante valore diagnostico, tanto più che all'infuori che nella tabe e nella affine paralisi generale è molto raro ».

E lo stesso Poulard citato sopra è divenuto negli anni successivi sempre più reciso nella sua opinione poichè nella lezione rammentata prima che è di data molto più recente del trattato di P. Marie arriva a dire « io non ho mai riscontrato questo segno all'infuori della sifilide nervosa, ma non è impossibile che altre malattie nervose possono produrlo » (l. c., pag. 386).

Effettivamente non mancano però osservazioni di rigidità pupillare riflessa alla luce con conservazione del riflesso alla convergenza e accomodazione anche nel corso di tumori cerebrali.

Nel grande trattato di neurologia oculare di Willbrand e Saenger (13) gli autori riferiscono una osservazione personale. Un calzolaio ricoverato in ospedale per vizio cardiaco e nefrite cronica presentava: « mancanza della reazione alla luce in ambedue le pupille, benchè il riflesso alla convergenza fosse mantenuto seppure un poco indebolito. La pupilla destra era un po' più stretta della sinistra, d'ambo i lati esisteva lieve deformazione ». Wassermann negativa nel sangue e nel liquor, i movimenti dell'occhio liberi. *Fundus* normale. Gli achillei difficilmente provocabili. Il paziente morì di un attacco uremico. All'autopsia oltre la nefrite cronica si riscontrò una cisti del talamo ottico sinistro. Gli autori attribuiscono il sintomo pupillare ad una azione di vicinanza sulle fibre pupillari centrali decorrenti nella sostanza grigia centrale.

Hope (citato da Willbrand e Saenger) ebbe occasione di osservare il caso seguente in un uomo di 19 anni: si aveva papilla da stasi e impedimento dello sguardo verso l'alto, le pupille ambedue ampie, a destra più fortemente, erano immobili alla luce mentre si restringevano alla convergenza e all'accomodazione. La sezione mostrò al posto della lamina quadrigemina, un tumore grande quasi quanto un uovo di piccione, che spostava alquanto in alto il corpo calloso, e aveva così spinto verso l'esterno il tronco cerebrale da creare in ambedue i talami una insenatura concava.

Le quadrigemine posteriori erano ancora abbastanza ben riconoscibili.

L'acquedotto di Silvio era mantenuto solo nella sua metà posteriore.

In un caso di Kölpin (14) si trattava di una donna di 53 anni che presentava alterazioni visive, anisocoria, papilla da stasi, paralisi coniugata dello sguardo in alto, debolezza del facciale sinistro, decadimento mentale. In questa malata le pupille erano rigide alla luce.

Alla sezione: adeno-carcinomi multipli nel cervello anteriore, cervelletto e ponte, grandi da un pisello a una mela.

In un altro caso di Hope in cui esisteva un tumore delle quadrigemine anteriori esisteva una precoce rigidità riflessa delle pupille.

La stessa cosa potè osservare Kolisch nell'alterazione della quadrigemina anteriore destra.

In una donna di 28 anni osservata da Neumann (15) in cui esisteva un piccolo neuroglioma nella lamina quadrigemina, che aveva chiuso l'acquedotto di Silvio e accanto una cisti grande quanto un uovo di gallina che aveva avviluppato l'epifisi; oltre agli altri sintomi del tumore, esisteva anche la rigidità pupillare riflessa.

Ma l'Argyll Robertson si può osservare anche in tumori cerebrali che per la loro localizzazione lontana dalle vie dei riflessi pupillari non possono evidentemente produrre questo sintomo che per una azione a distanza.

Tale è il caso dell'osservazione di Pianetta (16) in cui oltre la rigidità pupillare riflessa, esistevano debolezza visiva e in due mesi amaurosi completa, cefalea, paresi di tutti i muscoli oculari e ptosi, midriasi, papilla da stasi e scomparsa dell'olfatto. All'autopsia un glioma teleangectasico che si sviluppava nella scissura fra i due lobi frontali vicino alla loro parte basale e si era diffuso in essi specialmente all'indietro e in basso.

In un caso di adeno-carcinomi multipli nella corteccia e nella sostanza bianca osservati da Weber (17) vi era a destra paralisi dell'oculo motore e bilateralmente rigidità pupillare riflessa.

Così pure esisteva questo sintomo in un grosso endotelioma del lobo parietale e del lobo frontale osservato da Rosenblath (18).

Quindi nel caso presente anche il segno di Argyll Robertson non può essere preso per punto d'appoggio per sostenere che oltre al tumore esisteva una tabe dorsale. Tutt'al più se si vuole eccedere in prudenza si potrebbe considerarlo come una preesistente stigmate luetica; ma le osservazioni riferite sopra mostrano a sufficienza che come tutti gli altri sintomi che il malato presentava anche questo può essere benissimo spiegato dalla presenza del tumore.

I casi precedentemente riferiti mostrano anche che non c'è nemmeno bisogno che il tumore risieda in quelle zone del sistema nervoso centrale, la cui lesione è invocata per la patogenesi, del resto ancora oscura e discussa, della rigidità pupillare riflessa.

Nel caso presente dunque ci può bastare questa constatazione per far rientrare anche questo sintomo pupillare fra quelli determinati dell'endotelioma meningeo.

Ma forse non è troppo ardito il mettere in rilievo che nel caso presente il reperto istologico potrebbe offrire un punto di appoggio (seppure con molte riserve) per una spiegazione patogenetica dell'Argyll Robertson presentato da questo malato.

Si capisce da sè che con questo non si pretende affatto entrare nell'intricata questione della genesi di questo sintomo, e non si intende nemmeno portare un contributo casistico al capitolo dell'anatomia patologica dell'Argyll Robertson.

Il caso non è stato studiato per questo scopo.

Basterà rammentare che come è noto, cadute si può dire le due teorie che sino a poco tempo fa tenevano il campo, ossia quella di Reichardt, Wun-

derlich e Kaufmann che ritenevano la rigidità pupillare riflessa come effetto della lesione del midollo cervicale alto (secondo Reichardt della zona intermedia di Bechterew); e quella di Marina che lo riteneva effetto di una alterazione del ganglio ciliare; le teorie più moderne, sia quella di Bumke che quella di Frank, ecc. pur variando nei particolari ammettono una alterazione nella trasmissione del riflesso nelle collaterali che uniscono il ramo sensoriale (ottico) a quello motorio (oculomotore) dell'arco riflesso.

Tali lesioni per la maggioranza degli autori (fra gli altri anche Zeri (19) ha pubblicato un lavoro in appoggio a queste vedute) risiedono nella sostanza grigia centrale, nel centrale Höhlengrau degli autori tedeschi, di cui fa parte anche la sostanza grigia che subito dopo l'ependima circonda l'acquedotto di Silvio (vedi per una completa trattazione dell'argomento il già citato Willbrand e Saenger).

Ora è da notare che in più di uno dei casi citati sopra di tumori presentanti l'Argyll Robertson, l'acquedotto di Silvio era compromesso in modo più o meno evidente. Così il caso presentato da Willbrand e Saenger, quello di Hope, quello di Neumann.

Tenuto presente tutto questo, non si può negare che acquisti un carattere suggestivo il reperto notato all'esame istologico di questo caso. Ossia l'infiltrazione di elementi cellulari proliferati con distribuzione perivasale, al disotto dell'ependima, della porzione ventrale dell'acquedotto di Silvio.

Un fatto simile si è notato anche intorno al canale ependimario del midollo spinale.

Ora nei midolli gravemente alterati dalle più varie malattie è frequente trovare una proliferazione cellulare intorno al canale centrale, ma nel caso in ispecie, il carattere delle cellule, la loro distribuzione intorno ai vasi che fa sì che si abbia netta impressione che la proliferazione cellulare si sia spinta fin sotto l'ependima dall'esterno e lungo i vasi rendono molto probabile che ci si trovi dinnanzi anche qui ad una vera infiltrazione neoplastica.

Potrebbe questa infiltrazione neoplastica intorno all'acquedotto di Silvio essere tenuta responsabile in questo caso della presenza dell'Argyll Robertson?

Una risposta affermativa non si può dare che in via ipotetica ma certo l'ipotesi è suggestiva.

RIASSUNTO.

L'A. espone la storia clinica e il reperto anatomopatologico di un tumore delle meningi cerebrali e spinali.

In vita si era avuta la sindrome più netta di una tabe dorsale con tutti i suoi sintomi più classici (Argyll Robertson, abolizione dei rotulei, e degli achillei, atassia, Romberg, disturbi della sensibilità profonda) e senza nessun altro sintomo capace di contradire la diagnosi di tabe pura e semplice (assenza dei fenomeni spastici).

Nel decorso successivo alla sindrome di tabe dorsale si aggiunse quella di una meningite basilare rapidamente progrediente.

Il reperto anatomo-patologico ha dimostrato l'esistenza di un tumore

meningeo (endotelioma), che diffuso nelle meningi cerebrali e spinali, si era infiltrato nella sostanza bianca del midollo, ma sopratutto si era largamente infiltrato nei cordoni posteriori del midollo stesso.

Il reperto anatomo-patologico spiega quindi sia la sindrome di tabe dorsale, che quella di meningite basilare.

L'autore si preoccupa dell'obbiezione possibile, dato che il soggetto era luetico, e data l'esistenza di un sintomo di lues nervosa di così alto valore come l'Argyll Robertson, che al tumore preesistesse una tabe, e il tumore spinale si fosse sovrapposto ad essa.

L'autore crede di poter rispondere a questa obiezione dimostrando che la diagnosi di tabe è negata, oltre che dal reperto anatomico che spiega in modo tanto suggestivo il reperto clinico, anche dal comportamento del liquor, specie della Wassermann in esso, sempre e ripetutamente negativo e dimostrando con l'esame della casistica che senza diminuire il valore diagnostico per la lues nervosa dell'Argyll Robertson si deve riconoscere che esso si può incontrare anche in casi di tumori cerebrali.

Infine l'autore arrischia l'ipotesi che l'Argyll nel caso in questione possa trovar spiegazione nella infiltrazione neoplastica della sostanza grigia centrale posta intorno all'acquedotto di Silvio.

BIBLIOGRAFIA.

1. OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose*. Traduzione italiana. Società Editrice Milanese, 1904.
2. BRUNS. *Geschwülste des Nervensystems*. Karger, 1908
3. OPPENHEIM. *Nothnagel's Handbuch*, 1896.
4. WOLLEMBERG. Arch. f. Psych., Bd. XXI, 1890.
5. NAGEOTTE. Revue Neurologique, v. XII, 1904.
6. RAYMOND. Ibid., 1906.
7. PLAUT REHM SCHOTTMÜLLER. *Leitfaden zur Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit*. Fischer, Jena, 1913.
8. BING. *Les maladies nerveuses en trente leçons*. Maloine, 1924.
9. STRÜMPELL. *Trattato di Patologia Medica e Terapia*. Traduz. Italiana, 1922. Vallardi.
10. *Questions neurologiques d'actualité*, Masson, 1922.
11. DEJERINE. *Sémiologie des affections du Système Nerveux*. Masson, 1926 (ristampa dell'ultima ed. del 1914).
12. *La Pratique Neurologique*, publiée sous la direction de PIERRE MARIE. Masson, 1911.
13. WILLBRAND e SAENGER. *Neurologie des Auges*. IX Band. Die Störungen der Akkomodation und der Pupillen, 1921.
14. KÖLPIN. Archiv. für Psychiatrie und Nervenheilkunde, Bd. 45
15. NEUMANN. Münchner Medizinische Wochenschrift, 1900, p. 812.
16. PIANETTA. *Rivista sperimentale*, XXI, 1896.
17. WEBER. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, n. 2, 1906.
18. ROSEMBLATH. Zeitschrift f. Nervenheilkunde, Bd. 31.
19. ZERI. Rivista Sperimentale di Freniatria, V, XXI.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A POZZI, resp

Anno XL Roma, 1° Novembre 1933 - XII Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
diretto dal Prof. GIUSEPPE SABATINI.

Mercurio, bismuto, arsenico e jodio nella cura specifica della sifilide cardiovascolare.

Prof. GIUSEPPE SABATINI.

Un rapido esame della letteratura riportata in fondo al presente lavoro e che deliberatamente ho voluta limitare, salvo pochi speciali riferimenti, alle pubblicazioni (certo non tutte) apparse nell'ultimo quadriennio, basta subito a dimostrare come l'argomento di questo studio sia di quelli che presentemente vengono assai trattati: conferma questa — benchè rispetto ad un campo più particolaristico — della previsione, del resto non difficile, che fece Clerc discutendosi appunto largamente alla Società degli Ospedali di Parigi le questioni riguardanti i limiti di diagnosi clinica e di terapia specifica in materia di sifilide cardiovascolare: « La discussion présente ne date pas de hier et risque d'avoir plus d'un lendemain ».

Alla diagnosi di una malattia cardiovascolare di riconosciuta od ammessa natura sifilitica l'istituzione della terapia mediante i rimedi specifici non segue oggi affatto con quella semplicità che sarebbe di rigorosa e logica deduzione: discordi sono i dati, le osservazioni e i criteri, che questa applicazione terapeutica dovrebbero regolare.

Siffatto molteplice disaccordo di concetti ha tanto più significato in quanto, fra l'altro, impedisce di fissare quelle linee direttive, che abitualmente dalle scuole o dalle corsie giungono alla pratica, e questa viene a

trovarsi per ciò disorientata di fronte ai lavori fra loro differenti e alle autorevoli discussioni contraddittorie.

I.

In materia di terapia specifica delle affezioni sifilitiche del sistema circolatorio ed in particolare del cuore bisogna anzitutto tener bene presente *che si tratta di curare complessi organici con particolarità strutturali e più ancora con necessità e reazioni funzionali proprie, le quali non consentono di applicare senz'altro le abituali regole generiche della terapia antiluetica.* È questo un concetto che assurge al valore di legge di terapia: e ne sono evidenti le ragioni.

Una lesione sifilitica cardiovascolare, che abbia prodotto uno stato di malattia, è spesso tale da aver resa assai precaria e instabile una funzione delicatissima e vitale qual'è quella circolatoria; aggredire, per ripararla, questa lesione può indurre nel circolo o subito o progressivamente ulteriori disturbi che finiscono coll'aggravarne gli squilibri, fino a renderli in breve tempo incompatibili con la vita.

La funzione circolatoria infatti è regolata da leggi idrodinamiche tali, che l'insorgere di un *deficit* parziale od anche di un indebolimento temporaneo di una sua sezione, conducono rapidamente a tale sommazione di spostamenti fisici, da rendere addirittura impossibile meccanicamente la continuazione della funzione stessa.

Per ciò l'istituzione delle cure specifiche, se anche sia valida a produrre la guarigione delle lesioni sifilitiche esistenti e quindi in linea teorica appaia utile od addirittura indispensabile, alla pratica applicazione può invece risultare, ed in effetti gran numero di volte risulta, dannosa e da tralasciare.

Questi danni insorgono in modo rapido e talora rapidissimo e si interpretano per lo più ammettendo che il lavoro di riparazione delle lesioni si inizi con riattivazioni del processo, congestioni e fusioni dei tessuti, occlusioni dei condotti vasali ecc. da cui derivano — e sono effetti talora addirittura mortali — un acutizzarsi delle alterazioni anatomiche, un maggiore indebolirsi della forza cardiaca, un peggioramento delle condizioni dinamiche circolatorie, ecc.

Una parte di siffatti fenomeni costituisce la cosiddetta reazione di Herxheimer, la quale evidentemente acquista diversa temibilità se si manifesta a carico della cute o delle ossa o se si svolge su lesioni di un apparato circolatorio già in cattive condizioni organiche e funzionali.

Può però anche ammettersi che la terapia specifica facendo volgere a guarigione le lesioni luetiche, venga a stabilire condizioni anatomiche nuove (per rammollimenti, cicatrici, retrazioni, ecc.), le quali rappresentino in effetti un peggioramento funzionale; questo talvolta è dipendente dal semplice fatto di essere le riparazioni avvenute con troppa rapidità, senza cioè dar tempo per stabilirsi di sufficienti adattamenti e compensi funzionali.

Sono inoltre da calcolare altre possibilità di cattivi effetti della terapia antiluetica determinati dal fatto che, in conseguenza delle affezioni cardiovascolari, determinati organi importanti, quali cervello, reni, fegato e polmoni, vengono già a trovarsi in istato di alterazione o di labilità, e qualsiasi ulteriore turbamento — come potrebbe appunto essere quello provocato in primo tempo dai rimedi specifici — li mette addirittura fuori funzione.

C'è infine da considerare il fatto che i rimedi antisifilitici, qual più qual meno e con meccanismo di azione diverso, rappresentano tutti dei veleni i quali intossicano miocardio, reni e fegato; e possono, in talune circostanze turbare ancora la vitalità di questi organi già ammalati, provocando dei peggioramenti anzichè dei benefici.

Ecco dunque le considerazioni da cui bisogna far derivare *le regole di applicabilità o inapplicabilità assolute oppure di applicabilità speciale e condizionata della terapia specifica antiluetica nelle malattie sifilitiche cardiovascolari.*

La valutazione delle condizioni circolatorie e la valutazione del tipo anatomo-clinico della lesione sifilitica esistente, la scelta del rimedio o dei rimedi specifici e le modalità delle loro somministrazioni costituiscono i capisaldi, da cui le regole su accennate vengono praticamente dedotte: capisaldi che sono evidentemente ed ampiamente collegati fra loro e per gran parte interdipendenti.

Le *condizioni del circolo* (sufficienza stabile e completa o labile e incompleta, insufficienza modica grave o gravissima) vanno valutate prima di istituire qualsiasi terapia specifica.

Però sulle deduzioni pratiche di queste valutazioni c'è disaccordo. Tutti convengono — anzi conveniamo — che nelle condizioni di perfetto e stabile compenso circolatorio, con reni e fegato integri, la terapia antisifilitica possa e debba essere istituita allo stesso modo come per le affezioni spirochetiche di qualsiasi altro organo ed apparato e con appena quelle comprensibili particolari sorveglianze, che l'apparato circolatorio può richiedere per la sua struttura e funzione. L'applicabilità delle cure antiluetiche viene invece variamente valutata allorchè esiste scompenso circolatorio nei suoi vari gradi.

Un gruppo, invero non numeroso, di autori sostiene doversi senz'altro fare la cura specifica anche in condizioni di grave scompenso del circolo.

Fra costoro — ed in prima linea per la sua fama di cardiologo — ricordo il Vaquez, che consiglia la terapia specifica anche quando esistono aritmie, alternanza o scompenso, aggiungendovi beninteso la terapia sintomatica digitalica o ouabainica; egli dice che le cure antisifilitiche possono dare buoni risultati anche nelle forme di insufficienza cardiaca grave e ribelle a tutti gli altri rimedi abituali, quando siano in dipendenza di una sifilide confessata od ignorata.

G. Giraud separa (?) l'insufficienza miocardica « gravissima », nella quale sconsiglia le cure specifiche, dall'insufficienza « grave » nella quale dice che bisogna non perder tempo e dopo fatta una cura cardiocinetica preliminare, « qualunque ne sia stato il risultato » passare ad una cura specifica, nella forma più intensiva permessa dalle condizioni degli emuntori.

Altri autori che non tengono eccessivamente conto della esistenza di stati di scompenso sono Leschke, Milian, Arcangeli, H. Schlesinger: quest'ultimo dice che bisogna curar specificamente anche i sifilitici cardiopazienti scompensati, ma regola la cura cosiddetta specifica in modo molto blando: dopo una preparazione con cardiocinetici, egli somministra joduro di sodio (1-2 gr. per bocca o per iniezioni intravenose) e solo più tardi bismuto o salyrgan sottocute oppure spirocid o stovarsolo per bocca.

Da questo piccolo gruppo avanzato, costituito da autori i quali sostengono la necessità di cure specifiche anche quando esiste scompenso circolatorio, si passa, attraverso una perfetta gradazione di riserve e di consigli pru-

denziali, a idee sempre più restrittive in materia di applicabilità della terapia specifica nelle cardiopatie sifilitiche in istato di scompenso o di labile compenso.

C. Lian scrive che nella grande insufficienza miocardica (pseudo-asma, edema polmonare acuto, polso alternante, edemi cardiaci, ecc.) bisogna curare i disturbi del circolo e solo dopo un miglioramento notevole cominciare a pensare se converrà istituire una proporzionata terapia antisifilitica; R. Fischer è favorevole alla terapia antiluetica (nell'aortite sifilitica anche con Wassermann negativa) purchè non vi siano alterazioni coronarie svelabili elettrocardiograficamente, nel qual caso ritiene controindicata ogni cura antisifilitica; R. Hift dice che non si può mai stabilire una interdipendenza causale fra cura specifica ed esito mortale, poichè si osservano casi di morte anche in soggetti non curati, ma aggiunge le insufficienze circolatorie e le cattive condizioni generali e lo stato anginoso devono far rifuggire da ogni terapia specifica; Donzelot fissa dei « distinguo » di categoria: 1) capacità funzionale cardiaca sufficiente e bilancio renale ed epatico buoni: fare la cura antisifilitica; 2) capacità cardiaca alterata e bilancio reno-epatico mediocre: ricorrere dapprima ai cardiocinetici e poi al momento opportuno alla cura specifica, pronto a sospenderla se il miocardio cede; 3) capacità nettamente deficiente e bilancio reno-epatico cattivo: astensione senza discutere da ogni cura specifica.

Si arriva così, per insensibili passaggi, all'altro estremo della serie di opinioni, nel quale si trovano coloro, come G. Spengler, Cesa-Bianchi, Ch. Aubertin, Jagic, ecc. i quali richiedono l'assoluto stato di compenso circolatorio per poter istituire le cure specifiche, ed infine, un piccolo passo più in là ed ecco gli estremisti della prudenza, come Tixier che narra di aver applicato, per una quindicina di anni, i diversi trattamenti antisifilitici in vecchi luetici affetti da sintomi cardio-vascolari, attenendosi alle indicazioni dei maestri di cardiologia, e di non aver mai constatati altrettanti casi di sofferenze e di morti improvvise come nel corso o in successione di queste cure, pure trattandosi di infermi in età vigorosa, con miocardio, fegato e reni attivi e sufficienti.

C'è dunque, anche dopo questi cenni sintetici, quanto basta per restare nella più grande perplessità circa la condotta di tenere *in caso di scompenso* in atto o minacciante o possibile, e si giunge al vero disorientamento ove si legga la letteratura al riguardo. Occorre quindi riordinare e precisare le norme in materia.

Io riconosco che sia teoricamente esatto e psicologicamente comprensibile che si tenda a fare ad ogni costo la cura antisifilitica anche nelle forme cardiovascolari scompensate (ed a maggior ragione in quelle sul limite del compenso) allorchè esse siano di riconosciuta natura sifilitica, in quanto che tali cure appaiono le veramente giuste e le sole che abbiano la capacità di annullare la causa e guarire gli effetti; ma c'è la forza dell'evidenza che dimostra come questi presupposti teorici non si avverino poi all'atto pratico, e ne ho esposto più sopra in sintesi le ragioni, parlando delle speciali valutazioni, che devono regolare la terapia antisifilitica dell'apparato cardiovascolare e delle risposte, che questo può dare, all'attacco coi rimedi specifici.

E perciò l'idea teorica e le applicazioni da essa emananti devono cedere di fronte alla realtà clinica, la quale dimostra come la risultante terapeutica derivi da un giuoco di fattori più complesso che non siano i rapporti instaurabili fra agente della sifilide e farmaci antisifilitici.

E sopratutto c'è il fatto che quando le lesioni sifilitiche cardiovascolari hanno provocato quello speciale e complesso raggruppamento di disturbi, che costituisce appunto lo scompenso cardiaco, si è andati molto al di là degli effetti direttamente dipendenti dalle alterazioni sifilitiche localizzate nel sistema circolatorio: affrontare queste non è più sufficiente nemmeno in linea dottrinale e sarebbe come il voler combattere un incendio ostinandosi a spegnere il primo focolaio, da cui esso, inizialmente divampò, senza preoccuparsi delle fiamme che sono arrivate già molto lontano e continuano a progredire minacciando per molte vie la completa distruzione.

Di fronte ad una *cardiopatia sifilitica in istato di scompenso* bisogna quindi non lasciarsi suggestionare da presupposti teorici, per quanto logici e giustificati, ma regolarsi in base alla esperienza clinica e alle sue constatazioni e quindi:

1) *bisogna come regola curare questi scompensati secondo le norme della terapia generale cardiologica applicate alle speciali esigenze individuali, senza preoccuparsi della natura sifilitica della malattia.*

Questo criterio evidentemente non si identifica senz'altro con il consiglio, generalmente dato, e dal quale del resto sarebbe difficile prescindere, di sottoporre gli scompensati a cure cardiocinetiche o preparatrici dalle cure specifiche (Vaquez, Arcangeli, Laubry, Lian, Giraud, Carter e Bottner, Cesa-Bianchi, ecc.) in quanto che nel nostro concetto non si tratta di *preparare* degli scompensati alle cure antisifilitiche ma di curarli a fondo e totalmente come cardiaci in atti, tentando di raggiungere i risultati terapeutici massimi ottenibili al di fuori di ogni considerazione etiologica;

2) *bisogna sempre calcolare che le cure antiluetiche anche con le particolari valutazioni inerenti alle proprietà dei vari rimedi specifici rappresentano un attacco ed una grave scossa per il sistema circolatorio; e che d'altronde le cure antisifilitiche o si fanno a fondo, complete e in dosi tali da essere efficaci o è inutile, e sovente anzi è dannoso, il farle;*

3) *prima di applicare le suddette cure negli individui che sono e furono scompensati o si dimostrano in labile compenso bisogna valutare non solo le condizioni del cuore e lo stato dei vasi, ma anche stato e capacità dei reni e del fegato, tipo della lesione cardiovascolare, età del soggetto, data dell'infezione, risultati anatomici e funzionali raggiungibili, condizioni generali subbiettive ed obbiettive, ecc.*

Lunga sarebbe la trattazione di questi singoli criteri valutativi, sopratutto in rapporto ai mezzi di accertamento usabili; del resto si tratta di nozioni generali largamente conosciute.

Ricorderò solo che alle *condizioni dei reni e del fegato bisogna* dare importanza del tutto uguale a quelle del cuore stesso e dei vasi. Sono d'accordo con G. Giraud nel distinguere « i rischi comuni », ai quali i farmaci antisifilitici espongono tutti i soggetti, che li ricevono e ai quali non si potrebbe dire che sifilitici cardiovascolari possano o debbano sfuggire più degli altri ed in queste categorie rientrano « il rischio epatico » e il « rischio renale » ed il « rischio cardiaco »; questo non è il predominante, e deve esser considerato in quanto i rimedi antiluetici possano danneggiare il miocardio sifilizzato, intossicandolo, ma anche in quanto lo possono migliorare, guarendolo.

L'*età dei pazienti* costituisce un criterio di profonde divergenze poichè alcuni autori (Milian, Grenet, Arcangeli, ecc.) curano a tutte le età, anche avanzate mentre altri limitano le cure specifiche alle età più giovani.

Anche l'*età della infezione* ha la sua importanza: una cardiopatia sifilitica per infezione recente, anche se sul limite del compenso, si trova, a parità di condizioni, ad essere meritevole di un trattamento specifico molto più che non una sifilide cardiovascolare antica e già consolidata nelle sue lesioni; Ch. Flandin ha sintetizzato questo concetto dicendo che più il malato è vecchio e più è vecchia la sua sifilide e più lontane sono le ultime cure fatte, tanto maggiori sono le precauzioni da usare.

Di grande valore è anche considerare il *tipo di malattia luetica cardiovascolare* che si deve curare: infatti un'aortite richiede sempre considerazioni e cure diverse da una miocardite, un'*angina pectoris* diverse da una semplice aritmia extrasistolica o da un Adams-Stockes o da un'alternanza, e via dicendo;

4) *allorchè si manifestano i primi segni di insofferenza o di aggravamento in conseguenza della cura istituita*, ed essendo certi di avere scelto il preparato più opportuno (veggasi 2), *bisogna sospendere, e forse per sempre, ogni aggressione con i rimedi specifici;* e rassegnandosi a constatare di essere giunti alle cure o troppo tardi o in condizioni, per altri aspetti, sfavorevoli, bisogna avere la serenità di considerare che val meglio curare l'infermo sintomaticamente e prolungargli la vita anzichè intervenire etiologicamente e provocargli con quasi certezza un rapido crollo.

Queste regole, che non hanno attributi di inviolabilità possono servire a dare al medico un orientamento pronto e realistico e a guidare fondamentalmente nella applicazione delle cure antiluetiche ai casi di malattie cardiovascolari di natura sifilitica.

Ed a più di uno dei punti di vista e dei criteri valutativi ora esposti si ricorrerà ancora nello studio, che ora imprendiamo, riguardante le proprietà dei vari rimedi specifici antiluetici e la loro applicazione e scelta per la cura della sifilide cardiovascolare.

II.

L'attuale abbondanza di studi e di discussioni riguardo alla terapia della sifilide cardiovascolare si spiega considerando da un lato che sono ancora relativamente recenti le nostre acquisizioni anatomiche e cliniche circa la sifilide del cuore e dei vasi e dall'altro che solo presentemente ci cominciano ad apparire apprezzabilmente gli effetti prodotti dalla introduzione, nella serie dei rimedi antisifilitici già costituita dal mercurio e dallo jodio, degli arsenobenzoli per opera di Ehrlich nel 1910 e del bismuto per opera di Levaditi nel 1921. Questi due nuovi mezzi terapeutici non possono considerarsi come semplici aggiunte all'armamentario dei rimedi diretti a combattere la lue — per quanto, considerando che prima si disponeva di *un solo* rimedio veramente specifico (il mercurio) con i due nuovi rimedi siano venuti a risultare effettivamente triplicati i mezzi di cura specifica —; si è trattato invece, specie per l'avvento del Salvarsan, di vere nuove direttive terapeutiche, di cui solo ora, dopo un numero sufficiente di anni e di uso esteso a regolare, si possono cominciare a valutare gli sviluppi e gli effetti.

Dei quattro attuali farmaci o gruppi di farmaci antisifilitici e cioè i mercuriali, i bismutici, gli arsenicali e i jodici intenderemo fissare la posizione rispetto alla terapia clinica della sifilide cardiovascolare, sopratutto basandoci sui risultati dell'esperienza personale.

I preparati arsenicali del gruppo salvarsanico e i preparati mercuriali. — Quando nel 1910 presentò il salvarsan Ehrlich ammonì che gli infermi di alcune categorie dovevano essere esclusi dall'uso del rimedio e fra questi i cardiaci con vizi valvolari, con degenerazioni arteriose o con aneurismi.

L'avvertimento di Ehrlich fu evidentemente più che altro prudenziale, e le categorie escluse dall'ideatore del rimedio furono presto incluse da coloro, che questo usarono.

In breve il Salvarsan apparve come un magico farmaco, che tutti gli altri dovesse sorpassare e sostituire; ma già nel 1922 in uno studio sintetico il Cesa-Bianchi faceva largo cenno del pessimismo generale che era subentrato al primitivo generale entusiasmo per il Salvarsan e ristabiliva per questo rimedio il notevole posto, che doveva occupare nella terapia della lue cardiovascolare, pur mettendolo accanto al « vecchio » mercurio.

La posizione dei prodotti salvarsanici per la terapia della lue cardiovascolare è divenuta ancora precaria in questi ultimissimi anni: non si è trattato però più di contestare al rimedio di Ehrlich una vera efficacia, così come si fece a principio, ma di metterne in rilievo i pericoli, sempre più evidenti e temibili.

Per la cura della sifilide del cuore e dei vasi v'ha un gruppo — ma in minoranza — di sostenitori assolutisti dei salvarsanici mentre altri — già più numerosi — negano altrettanto nettamente ogni usabilità di questi rimedi; la maggioranza non è contraria al loro uso, ma lo circonda di tanti « ma » e « se », da far quasi concludere che in realtà è meglio astenersi da questi gruppi di rimedi, e preferire gli altri.

In complesso si vede un ritorno deciso e sicuro, con largo plebiscito, al mercurio, che era stato spodestato dal salvarsan e che ora riprende tutti i suoi diritti e riafferma il suo secolare uso con il favore delle moderne constatazioni, ottenendo precessione sempre ed unicità spesso nella cura della sifilide cardiovascolare.

Nulla potrà fare meglio apparire, compenetrare e valutare la reale consistenza delle vigenti opinioni in proposito, quando il riferirne brevemente qualcuna delle più salienti (1).

Nella terapia specifica della lue cardiovascolare Vaquez parteggia per i novarsenobenzoli, ma nell'intervallo fra le loro iniezioni raccomanda le frizioni mercuriali e le iniezioni di bijoduro di mercurio; Oddo e Metti ritengono pericoloso il neo e consigliano il Hg intravenoso; I. F. Ridge (1924) dice che anche piccole dosi di salvarsan possono produrre la morte improvvisa in soggetti con sifilide cardiovascolare; Sézary (1927) giudica dannosi gli arsenobenzoli man mano che ci si allontana dalla sessantina e preferisce mercurio e bismuto; Ch. Flandin (1927) usa ossicianuro di Hg intramuscolare o Bi a piccole dosi, con risultati ottimi tanto che di rado deve ricorrere all'As.; Ch. Aubertin (1927) preferisce come rimedio il cianuro di Hg intravenoso e per i prodotti arsenicali raccomanda l'uso di piccole dosi; Laubry (1927) dichiara di aver « definitivamente rinunciato » al salvarsan e ai suoi congeneri; Clerc (1927) adotta il trattamento mercuriale; Grénet (1927) ha visto gli arsenobenzoli spesso mal sopportati, e negli aortici ed ipertesi con-

(1) Nel corso del lavoro userò indifferentemente, per l'indicazione generica del gruppo, i vocaboli salvarsan, neosalvarsan, preparati arsenicali, arsenobenzoli, ecc.; risulterà con facile evidenza dal contesto quando invece sarà precisato in modo particolare uno dei prodotti di questo gruppo.

durre a morti improvvise; usa quindi e raccomanda i sali solubili di mercurio e bismuto o il trattamento orale con bismuto e jodio; N. Jagic (1927) nell'aortite luetica raccomanda il succinimidato di mercurio insieme col neosalvarsan, cominciando sempre con il Hg per evitare ogni reazione di Herwneimer; A. Rubino (1928) dice che gli arsenobenzoli sono da evitare perchè fra i rimedi meno tollerati dai cardiopatici; C. C. Mix (1928) dice che il neosalvarsan influisce sfavorevolmente nei casi gravi di sifilide aortica e può condurre ad edema polmonare (Perrin); Bullrich (1928) è contro il salvarsan negli aortici, mentre Vedel lo raccomanda; E. Doumer (1928) riafferma che nelle aortiti sifilitiche il salvarsan, anche alla dose di 0,45-0,60 dà talora disturbi gravi mentre sono meglio sopportati il bismuto e il mercurio; R. Hift (1929) ritiene che mercurio e bismuto devono adoperarsi quando esistano stati lievi di insufficienza circolatoria o gravi manifestazioni anginoidi e nei casi lievi specie di aortici mai o poco curati vanno combinati col neosalvarsan; Edens (1929), a proposito della sifilide aortica, trova che il neosalvarsan lungi dal dare inconvenienti, può dare utili vantaggi e che in questa malattia è superiore al mercurio e allo jodio: egli dice di cominciare con dosi piccole, subito dopo fatta la diagnosi e non dopo 2-3 settimane di cure generali, come invece raccomanda v. Romberg, il quale però è di opinione di non fare, come regola, nella cura della sifilide aortica, delle associazioni di neosalvarsan con altri preparati antiluetici, sostenendo che il neosalvarsan da solo è migliore, mentre Schottmüller consiglia di associargli due volte alla settimana il mercurio sotto forma di iniezioni intramuscolari di calomelano o di salicilato di Hg; H. Schlesinger (1930) riconosce che nella cura della sifilide cardiovascolare le grosse dosi di arsenico si dimostrano ogni giorno più pericolose ed in immediato collegamento con esse può aversi un attacco di angina o di asma (fen. di Herxheimer): cominciare ad ogni modo con dosi piccole e far precedere cure jodiche, bismutiche e mercuriali; A. Meyer (1930) ritiene che la cura salvarsanica della sifilide cardiaca ed aortica non sia punto innocua e possa condurre a dispiacevoli incidenti per effetto di reazione di Herxheimer, consiglia di far precedere le energiche cure salvarsaniche da cure con mezzi ad azione più blanda sotto forma di iniezioni intramuscolari di bismuto e di medicazione jodica orale; R. Fischer (1930) dà la preferenza al neosalvarsan però a piccole dosi; L. Voigt (1930) raccomanda nella terapia della sifilide cardiovascolare, dapprima una terapia jodica di un mese, quindi bismuto o mercurio a fondo e solo dopo il neosalvarsan; insiste nel non ricorrere mai inizialmente al salvarsan; C. F. Coombs (1930) in un lungo e accurato studio delle affezioni sifilitiche del cuore e dei grossi vasi, giunge alla conclusione, parlando della terapia, che i rimedi da adoperare sono lo jodio e il mercurio, una somministrazione continuativa e protratta dei quali può richiedere solo eccezionalmente un complemento di cura arsenicale; F. Wile (1930) dichiara che il salvarsan non rappresenta davvero il metodo di elezione nella cura della sifilide del cuore e dei vasi e che una energica cura antisifilitica fatta con esso induca spesso più danni che benefizi; bisogna usare mercurio, bismuto e jodio, che sono poi gli unici rimedi nell'angina pectoris; cogli arsenicali ha visto solo qualche beneficio nelle forme aortiche usando la triparsamide; qualche utilità i preparati arsenicali dimostrano nei casi recenti mentre peggiorano i casi antichi; Henson, discutendo queste conclusioni di Wile ha difese le cure salvarsaniche, però con dosi che non superano 0,3 e particolarmente dopo

una cura precedente mercuriale; Moore e Danglade (1930) affermano che la cura specifica della sifilide aortica deve esser fatta col mercurio, il bismuto e lo jodio, non con il salvarsan; questo può seguire dopo e con somministrazioni di piccole dosi prolungate; T. Brugsch (1930), trattando della aortite e degli aneurismi sifilitici, distingue i casi iniziali e senza complicanze cardiache per i quali consiglia la cura secondo Neisser anche ripetuta (4-6 gr. di salvarsan e dopo una pausa di 14 giorni, mercurio e bismuto) e consiglia il salvarsan in alcune forme di aortite luetica, ma niente salvarsan negli aneurismi specie se gravi; in tutti i casi usare sempre anche i preparati mercuriali solubili o bismutici; Glassberg e Steiner (1931) concludono che nelle alterazioni circolatorie bisogna guardarsi dal salvarsan; Carter e Baker (1931), studiando le cardiopatie luetiche nei negri e nei bianchi, sono giunti a concludere che la terapia con energici preparati arsenicali è pericolosa per la insorgenza di una possibile reazione di Herxheimer e di una progressiva debolezza miocardica: essi fanno per ciò precedere per 10-12 settimane una terapia jodica, mercuriale bismutica e quindi danno piccole dosi di neoarsphenamin: il preparato arsenicale si somministra (in dosi di 0,1-0,2) per 10-12 settimane e quindi si alterna con Bi e jodio; F. Kisch (1931) dice che il primitivo entusiasmo per il rimedio sovrano diretto a combattere la sifilide cardiovascolare è stato annacquato con alquanto scetticismo allorchè si sono valutate le vere capacità e gli innegabili danni della terapia arsenicale antiluetica e conclude, in base sopratutto a largo materiale clinico statistico, che la sifilide aortica complicata con insufficienza sigmoidea o con miocardite non si giova di una terapia salvarsanica, ma in questi casi è indicata una terapia cardiocinetica (digitale) e mercurica (salirgan) od anche lo joduro di sodio; una insufficienza cardiaca rende sconsigliabile il salvarsan in ogni caso: nell'aortite sifilitica senza complicazioni, dopo una cura introduttiva di joduro di sodio, si può fare una terapia salvarsanica con piccole dosi iniziali ma anche qui è utile l'associazione con cardiocinetici e salirgan; G. Giraud (1933), tratta lungamente e con criteri moderni la questione della terapia della sifilide cardiovascolare e in quanto ai medicamenti riconosce che il mercurio gode del massimo favore e va posto in prima linea sotto tutte le forme.

Oltre questi autori si sono pronunciati a sfavore o con ampie riserve rispetto alle cure salvarsaniche F. Arnett, H. Martland, Mock, S. Goodal, ecc., dando la preferenza ad altri rimedii o specialmente al mercurio.

Quantunque certo un po' lunga, la lettura diretta di queste opinioni degli autori più recenti dà meglio di ogni altro riferimento l'idea delle contrastate posizioni attuali occupate nella letteratura medica dal salvarsan e dal mercurio per le terapie della sifilide cardiovascolare.

Esporrò il mio personale contributo in materia, dedotto dallo studio e dalla lunga osservazione di molti casi clinici.

Per quanto riguarda le *forme in perfetto compenso circolatorio, con reni e fegato integri e condizioni generali buone*, ho già espresso più sopra le mie conclusioni dicendo che possono, e quindi debbono, essere sottoposte alle cure antisifilitiche alla stessa maniera di tutte le altre localizzazioni della lue, e solo con alcuni particolari accorgimenti o sorveglianze. Per dette forme è lecito ricorrere tanto ai preparati mercuriali quanto ai salvarsanici: ed anzi conviene somministrare, in serie successive alternantisi, entrambi i rimedi, cominciando per lo più dal mercurio (o dal bismuto) per passare poi all'ar-

senico, e infine allo jodio; riprendere più volte queste serie e tanto più intensamente quanto più recente o meno curata è la infezione luetica. È del resto questo, a mio giudizio, il criterio migliore e più razionale per la cura della lue anche di altre sedi, data la grande diversità di meccanismi di azione, che estrinsecano i summenzionati gruppi di farmaci specifici.

Nei casi *con scompenso facile o minacciante o in atto o con reni e fegato alterati e con condizioni generali deperite*, la terapia specifica deve essere sottoposta alle speciali valutazioni che ho già più sopra espresse e ragionatamente illustrate: e quindi o non istituirla affatto (veggasi sopra) o, se si crede di poterla e quindi doverla istituire, usare solo i preparati mercuriali.

Io posso affermare, in base ad un notevole materiale clinico attentamente raccolto, che nelle forme di lue cardiovascolare non perfettamente compensate o non lontanissime da qualunque scompenso, nelle quali si crede di poter istituire la cura specifica, la terapia salvarsanica, che d'altronde non ha motivi di essere ritenuta particolarmente necessaria, è sempre dannosa: la terapia mercuriale invece non solo è più che sufficiente a raggiungere tutte le possibili azioni antisifilitiche raggiungibili, ma è l'unica bene sopportata, e ciò risulta, come conclusione incontestabile, da la serie dei casi clinici, che ho raccolti e studiati con la più serena obbiettività.

Si spiega questa tolleranza verso il mercurio con l'azione che esso esplica nell'organismo e che è fondamentalmente diversa da quella dell'arsenico (2).

D'altronde non può non colpire il quasi unanime consenso col quale gli autori riferiti più avanti — e fra essi anche i salvarsanisti ad oltranza — raccomandano di iniziare ogni trattamento specifico con i preparati mercuriali o di intercalare o associare questi ai preparati arsenicali.

Il mercurio, che il salvarsan aveva in un momento di entusiasmo potuto detronizzare, oggi è tornato al suo posto: è inutile volerlo non riconoscere o mascherare il riconoscimento con riserve e ostinazioni su posizioni scosse e ristrette.

Sulla guida serena dei fatti e sopratutto per additare alla pratica una direttiva terapeutica chiara e sicura io credo affermabile che nelle forme di lue cardiovascolare non perfettamente e saldamente compensate, o con reni e fegato compromessi e condizioni generali deperite, conviene definitivamente rinunciare al salvarsan per attenersi esclusivamente al mercurio o, con le nozioni che presto esporremo, al bismuto e allo jodio.

Questa direttiva esclusivista ma chiarificatrice non svaluta il salvarsan, che conserva ben altri diritti terapeutici, nè diminuisce la capacità delle nostre risorse curative, in quanto che nessun cardiaco luetico della categoria in esame verrà mai ad essere danneggiato dalla rinuncia ad uno dei rimedi antisifilitici esistenti, mentre la totalità degli infermi di questa categoria verrà sottratta ai rischi e ai pericoli di un farmaco, che è quasi di regola dannoso nelle circostanze, per le quali veniamo appunto ad escluderne l'uso.

Per completare lo studio dei *preparati salvarsanici* e *mercuriali* nella cura della sifilide cardiovascolare occorre precisare ancora quattro punti:

1) *Il composto mercuriale o salvarsanico da preferire.* — Per i mercuriali le preferenze sono indiscutibilmente dirette verso i sali solubili e so-

(2) Molti autori hanno anche accennato al potere diuretico, che il mercurio eserciterebbe in questi cardiopatici: ma questa spiegazione del suo meccanismo di azione è senza dubbio insufficiente e lontana dalla realtà.

prattutto verso il cianuro e l'ossicianuro (intravenosi) o il bijoduro (intramuscolare).

Per i salvarsanici, la scelta del preparato dipende più che altro dal tipo di arsenobenzoli più facile a trovare in commercio e più in uso a seconda delle singole nazioni (il vecchio salvarsan o 606 è quasi totalmente abbandonato): il Neosalvarsan (914) è certo il prodotto più universalmente diffuso; in Francia si usa molto anche il novarsenobenzolo, nei paesi di lingua inglese l'arsphenamin, in Italia il Neo ICI; il miosalvarsan entra poco in giuoco in questo campo della terapia.

In realtà il tipo di preparato è indifferente e i risultati sono eguali con il neosalvarsan, il novarsenobenzolo, l'arsphenamin, il myiosalvarsan, ecc.

2) *Le dosi da usare.* — Per i preparati di mercurio le dosi sono le abituali (1 a 2 cgr. per i preparati solubili, somministrati tutti i giorni o a giorni alterni; 5 a 10 cgr. per i sali insolubili, somministrati ogni 3-5-7 giorni): del resto la posologia — salvo che per i rapporti della tolleranza specie renale — non getta particolari riflessi su cure con questi farmaci.

Ben diversamente invece stanno le cose a proposito della posologia dei preparati salvarsanici. Qui esistono tre distinte e quasi inconciliabili tendenze: la prima è quella che prescrive di eseguire, in materia di sifilide cardiovascolare, le cure salvarsaniche con la stessa posologia adottata per la cura di ogni altra localizzazione sifilitica, salvo una più attenta sorveglianza e tralasciando eventualmente le dosi più alte (in quanto alle dosi totali esse variano da 2,50 a 6 grammi); la seconda che consiglia dosi minime iniziali, poi progressione lenta, fermandosi come dosi massime a 0,30 e di rado a 0,45; la terza che è favorevole alle dosi massive *d'emblée,* cioè dosi di 0,75-0,90-1,20; questa tendenza però ha molti violenti contrasti, ed è rimasta più che altro personale ad alcuni autori (Arcangeli, Milian, Perrin, ecc.).

Io mi sono potuto convincere, durante le mie osservazioni ed indagini, che purchè ricorrano gli estremi per poter fare la cura salvarsanica (casi compensati) questa può e deve farsi secondo la normale posologia.

L'uso delle piccole dosi di salvarsan, così spesso raccomandate non è altro che un inefficace tentativo di temperamento verso i pericoli e i danni che la terapia salvarsanica suole provocare quando non è di applicazione incontrastabile (scompensi circolatori, ecc.). Queste piccole dosi non salvaguardano affatto con sicurezza dalla possibile insorgenza di manifestazioni tipo Herxheimer o di intolleranza (ed in questo sono d'accordo con le constatazioni di Arcangeli; se non con le sue spiegazioni) e d'altronde dosi massime di 0,075 a 0,30 non sono da ritenersi curative della lue: sicchè il loro uso non costituisce altro che una pericolosa illusione o un inutile puntiglio.

L'uso delle dosi massive *d'emblée* non può essere da me teoricamente accettato in base a quanto ho esposto più sopra.

3) *L'associazione dei rimedi salvarsanici e mercuriali.* — Si può dire che ormai nessuno più osa di iniziare la terapia antiluetica cardiovascolare direttamente col salvarsan, anche se i casi siano perfettamente compensati o abbiasi la convinzione che il salvarsan debba essere il rimedio da usare; ma quasi tutti danno la precedenza a cure mercuriali o bismutiche (Potheau, Doumer, F. W. Price, H. Schlesinger, L. Braun, Jagic, H. Rosin, L. Voigt, Cesa-Bianchi, Arcangeli, Kisch, ecc.) o a cure jodiche intense (L. Voigt, Kisch, ecc.). Si usa far questo coll'intendimento di evitare possibili peggioramenti sotto forma di riattivazioni nel senso di Herxheimer: io ritengo

che tale condotta terapeutica sia anche un suggerimento venuto soprattutto dalla pratica, per le constatazioni reali degli utili effetti del mercurio e della sua azione, diversa da quella del salvarsan.

Utile può essere anche la cura contemporanea salvarsanico-mercuriale con somministrazioni alternate delle singole dosi dei due rimedi o con la somministrazione di salvarsan e preparati mercuriali (cyarsal) nella stessa iniezione endovenosa (Cesa-Bianchi).

4) *Le esigenze particolari delle varie forme cliniche.* — Salvarsanici e mercuriali non sono, come ho ripetutamente affermato, rimedi i quali si equivalgono nell'azione, per cui essi, prescindendo dalla loro usabilità o meno, non possono avere indifferente o eguale applicazione nelle singole forme cliniche.

L'aortite sifilitica semplice si giova talora del salvarsan, mentre nell'insufficienza aortica è preferibile il mercurio; questo è anche raccomandabile di più per le cure delle aritmie dei sifilitici, e nell'angor sifilitico: l'aritmia completa sopporta male ogni rimedio specifico, mentre il polso lento permanente se ne può avvantaggiare.

Non potendo entrare in altre particolarità di terapia speciale, mi accontento di avervi già accennato, e rimando anche a quanto, sullo stesso argomento, ho avuto occasione di dire più sopra (1°).

I preparati di bismuto e di jodio. — Resta ora da precisare la posizione del bismuto e dello jodio, ai quali ho già avuto occasione di far qualche accenno nella disamina precedente.

Il bismuto è stato introdotto nella terapia della sifilide soltanto nel 1921 ed in poco più di un decennio il suo uso è arrivato ad essere estesissimo anche nel campo della sifilide cardiaca e vascolare.

Una grande esperienza clinica rispetto al bismuto non si è però ancora accumulata; ciò nonostante alcune positive conclusioni si possono formulare riguardo al suo uso.

Intanto il bismuto va considerato in confronto col mercurio: sono le cure mercuriali, sia sole sia associate col salvarsan, quelle che possono essere sostituite dal bismuto.

In questa sua concorrenza al mercurio, il bismuto non ha dimostrato veramente di possedere vantaggi tali da meritare di essere posto in istato di preferenza. La tossicità del bismuto è sovente apparsa superiore a quella del mercurio: il bismuto non è innocuo per il rene più di quello che non lo sia il mercurio (Aubertin) e Fiessinger ha insistito sulla eccessiva leggerezza con la quale si ammette la innocuità dei preparati di bismuto, i quali sono epato-tossici; il cuore sovente ha mal sopportato il bismuto, come riferiscono anche Giraud e Jagic, che han visto per effetto del bismuto gravi incidenti miocardici.

In complesso dunque il bismuto finora non è apparso migliore del mercurio: esso non pone nemmeno al riparo delle reazioni di Herxheimer, che sono state segnalate col suo uso (Tixier).

Nei miei casi trattati col bismuto ho potuto constatare che questo può eguagliare, almeno per quanto riguarda la tollerabilità, il mercurio nelle cure normali della sifilide cardiovascolare; ma non ha davvero vantaggi di tollerabilità o di efficacia nelle altre contingenze.

La scelta del composto da usare e del suo tipo di preparazione ha nella

categoria dei bismutici una particolare importanza: a me risulta che meritano nella preferenza i preparati insolubili.

E veniamo allo jodio.

Per quanto riguarda la cura della sifilide cardiovascolare lo jodio è uno dei rimedi che gode indubbiamente di più antica fama, specie per il trattamento delle forme arteriose; ed ancor oggi è molto prescritto e ne è anche raccomandato l'uso ripetuto durante molti anni (F. Mock, E. Morgenstern, Laubry, H. Rosin).

Molti sono gli autori che ricorrono alle cure jodiche in associazione (per lo più prima) con le cure salvarsaniche (E. Halewsky, Hennerich, E. Kosch) o in associazione con le cure mercuriali (H. Schlesinger, W. Marshall, I. Cowan, S. Faulds, ecc.) o con le cure salvarsaniche e bismutiche al tempo stesso (Leschke).

Circa le dosi Vaquez dichiara che in casi di fegato e reni buoni si può giungere a 4 grammi al giorno di joduro di potassio; Arcangeli di fronte ai joduri è prudente e dice male sopportate le dosi superiori a 1 gr. e Jagic ricorda di non abusare del fatto che i sifilitici sopportano lo jodio meglio degli individui sani, perchè lo jodio nei cardioepatici talora dà tachicardie (jodismo?) e fenomeni di aggravamento.

Nonostante le classiche affermazioni di Fournier, lo jodio non può occupare nel rango dei rimedi antiluetici specifici un posto di eguale dignità terapeutica del mercurio, del bismuto e dei salvarsanici. Non è qui il caso di illustrare quali siano la sfera ed il meccanismo di azione dello jodio nella terapia antiluetica.

Si deve in conclusione affermare che le cure jodiche — orali od ipodermiche — possono utilmente essere prescritte nella sifilide cardiovascolare in aggiunta alle cure veramente specifiche con mercurio, bismuto e arsenico, ma non mai in sostituzione di queste.

In taluno dei casi, nei quali la cura antiluetica con questi specifici rimedi non può essere istituita, si può ricorrere allo jodio e se ne può anche trarre vantaggio rispetto alle lesioni luetiche: ma si tratta di contingenze con particolaristica e molteplice valutazione, sulle quali nessuna regola generale può esser data.

È raro che lo jodio di per sè danneggi od aggravi il cuore: invece a me è risultato che esso agisce in senso sfavorevole aggravando lo stato generale (soprattutto l'astenia, l'anemia e la cattiva nutrizione) o peggiorando la funzione renale; danni e pericoli del resto non mai gravi, avvistabili in tempo e facilmente rimediabili: tali insomma da non fare nè abbandonare nè temere lo jodio per la sua azione sempre subordinata, ma sovente anche assai utile e benefica, nella cura della lue cardiovascolare.

III.

Il presente lavoro non sarebbe completo se dopo aver esaminate le condizioni generali di applicabilità dei rimedi antisifilitici (I) e il valore singolo di ognuno di essi (II) rispetto alla lue cardiovascolare non considerasse questi stessi rimedi in rapporto alla loro *attività profilattica* per quanto concerne il localizzarsi della sifilide nel cuore e nei vasi.

E ciò anche in considerazione di un problema, in certo senso impres-

sionante, che è stato agitato in questi ultimi tempi: il progressivo aumento della lue aortica del quale sarebbe appunto responsabile l'avvento del salvarsan nella terapia antiluetica in genere.

Questo problema si può esattamente riassumere nelle seguenti formulazioni: 1) negli ultimi 10-15 anni si è manifestato (discuteremo questa affermazione) un aumento dei casi di sifilide aortica, al pari di un aumento delle forme nervose metaluetiche, cioè paralisi progressiva e tabe (1); 2) questo aumento della sifilide aortica è dovuto all'uso del salvarsan ed alle cure intensive e precoci fatte con esso, per effetto delle quali, mentre non si raggiunge la *sterilisatio magna*, si viene ad impedire che la pelle, stimolata dalle localizzazioni cutanee, produca i necessari e sufficienti anticorpi, destinati a proteggere poi l'individuo dalle ulteriori localizzazioni interne luetiche più gravi e spesso, come le nervose, irraggiungibili dai rimedi specifici.

Non occorre sottolineare l'importanza, sotto molteplici aspetti di vista e soprattutto pratici, di simili concezioni, tanto più che ad esse han aderito clinici, di competenza incontrastata in materia di sifilide, come E. Finger (4), — il quale appunto ha sostenuto che l'aumentata frequenza delle forme di neurosifilide e di mesoartite sifilitica è dovuta alla moderna terapia della sifilide, in quanto che il metodo oggi divenuto abituale della cura precocissima dell'ulcera e degli esantemi impedisce le formazioni dei corpi immunobiologici, che poi devono difendere dalle ulteriori localizzazioni e dai danni delle spirochete — e come H. Schlesinger, il quale nel libro « Sifilide e medicina interna » (III fasc. Spinger, Berlino, 1928) scrive che l'aumento delle mesoaortiti deve ascriversi « quasi con sicurezza » alla energica terapia *precoce* soprattutto legata all'uso e all'azione del salvarsan.

Contro questo modo di vedere si sono pronunciati vari autori quali P. Jungmann e R. Hall (5), C. Bruhns (6), A. Müller-Deham (7), F. Kisch (8), ecc., apportando validi argomenti (9).

---

(3) Willmann (Klin. Woch., n. 23-24, 1925) è stato fra i primi a sostenere un aumento delle forme metaluetiche nervose avvenuto durante l'ultimo cinquantennio, con una corrispondente diminuzione delle forme sifilitiche terziarie cutanee ed ossee; studiando gli individui civilizzati e le popolazioni, che vivono allo stato naturale, Willmann ha concluso che, per effetto dei cambiamenti nei metodi curativi della sifilide instaurati negli ultimi decenni con l'uso intensivo del mercurio e più ancora con l'avvento del salvarsan, le spirochete abbiano subito una variazione dei loro caratteri biologici, nel senso di aver acquistato caratteri di « neurotropismo », in conseguenza della troppo rapida scomparsa ottenuta, coi metodi moderni di cura, delle manifestazioni cutanee (dermotropismo): ipotesi questa contraddetta da molti autori.

(4) E. Finger. Wiener Klin. Woch., n. 14-15, 1927.

(5) P. Jungmann e R. Hall. Klin. Woch., n. 16, 1926.

(6) C. Bruhns. Mediz. Klinik, n. 8, 1926.

(7) A. Muller-Deham. Deutsche med. Woch., n. 51, 1928.

(8) F. Kisch. Klin. Woch., 24, 1931.

(9) In un recentissimo scritto W. Kolle e K. Laubenheimer (Mediz. Klinik, n. 16, pag. 525, 1933) studiano su un largo materiale statistico-serologico, esteso dal 1910 al 1932, l'argomento della regressione della sifilide e del cambiamento dei suoi caratteri e dimostrano che la curva di frequenza della sifilide del cuore e dei grossi vasi (aortiti, aneurismi, vizi valvolari di origine luetica) è scesa dal 6,5 % (1910) a 1,5 % (1932); concludendo infine che non si deve dubitare che questo andamento sia dovuto all'avvento del salvarsan.

Esaminiamo criticamente i due termini del quesito sillogistico: aumento della lue aortica e dipendenza di esso dall'uso del salvarsan.

Un aumento della frequenza delle aortiti luetiche (aneurismi) è stato registrato da J. Heller (Berl. Klin. Woch., 1917) in base al materiale autoptico della Charité di Berlino; da Gürich (Münch. Med. Woch., 1925) su statistiche autoptiche redatte ad Amburgo; da Jungmann e Hall (l. c.) in base ai protocolli di sezione eseguite da Lubarsch, e poi da E. Fränkel, Stadler, Schottmüller, ecc.

Ma questi aumenti sia clinici sia anatomo-patologici sono verosimilmente solo apparenti, e non è forse nemmeno difficile dimostrarlo.

In conseguenza degli studi moderni infatti la sifilide ha acquistato un posto così predominante in materia di etiologia delle malattie cardiovascolari in genere ed aortiche in ispecie — spodestando l'arteriosclerosi e le altre cause morbigene dapprima frequentemente invocate — che gli anatomo-patologi hanno presa l'abitudine di ricercarla con molta maggiore attenzione: d'altronde hanno imparato a riconoscere le lesioni luetiche con molto maggiore precisione, ed a distinguerle anche quando sono associate con lesioni di altra natura.

I clinici sono stati anch'essi dottrinalmente messi sull'avviso circa la frequenza della lue nel determinismo delle malattie aortiche, e quindi ricercano la lue come regola e, disponendo dei raggi X e delle siero-diagnosi, riescono frequentemente a individualizzarla; anatomo-patologi e clinici poi richiamandosi fra loro l'attenzione nella ricerca, integrano reciprocamente le loro diagnosi. Ed è così che viene a nascere l'apparente aumento anatomico e clinico, nella registrazione delle aortiti sifilitiche.

C'è poi un'altra circostanza, sulla quale opportunamente insiste anche Müller-Deham, e cioè che mentre gli arteriosclerotici in genere, e quindi anche aortitici, vengono per lo più curati ambulatoriamente e per ciò muoiono a casa, gli aortitici luetici rappresentano dei malati che sia per le necessità diagnostiche sia per i successi terapeutici vengono in sempre maggior numero internati nelle corsie e quindi muoiono nelle cliniche e rientrano così nelle statistiche fatte sia nelle cliniche sia, di conseguenza, nelle sale anatomiche, aumentando le relative percentuali e facendo apparire la malattia in aumento.

C'è infine, a proposito di questo incriminato aumento, da fare i conti con il criterio cronologico. Ehrlich ha introdotto in terapia il salvarsan nel 1910 ma l'uso di esso è divenuto corrente ed esteso — anche nell'applicazione alla terapia precoce della lue — solo dopo la guerra e precisamente verso il 1920. Orbene le statistiche che registrano gli aumenti delle forme di sifilide aortica sono state redatte intorno al 1925-26; un periodo di meno di 10 anni è troppo breve per trarre deduzioni circa gli effetti, e quindi le responsabilità, del salvarsan riguardo alle localizzazioni aortiche della lue in quanto che, salvo casi eccezionali, le aortiti non insorgono se non dopo i 10-20-40 anni dal contagio: sì che i luetici *salvarsanizzati* non sono oggi, ma soprattutto non erano al momento della redazione delle statistiche, che abbiamo riferite, ancora *maturati* per essere divenuti degli aortitici!

Smontata così l'affermata esistenza dell'aumento, resta ora da vagliare a sè, benchè divenuta già meno sostenibile, l'idea che le cure salvarsaniche

precoci favoriscano l'insorgenza delle mesoaortiti mediante l'invocata azione inibitrice del salvarsan sulle manifestazioni cutanee del periodo secondario.

Le statistiche riferite da molti autori e riguardanti i sifilitici salvarsanizzati e non, che poi son diventati aortitici, risultano tutte contrarie a questo concetto e rendono chiaramente insostenibile ogni responsabilità delle cure salvarsaniche.

Tali statistiche e i risultati, che or ora riferivo, delle mie ricerche cliniche dirette, portano intanto ad ammettere un'altra possibile interpretazione del meccanismo di rapporto fra sifilide aortica e salvarsan.

Se è esatto, come io ho riferito in altro lavoro, che una percentuale di luetici presenta localizzazioni aortiche, sia pure clinicamente indimostrabili, già in un periodo precocissimo e se si tien presente e si interpreta l'efficacia che la clinica dimostra esser spettante ai composti mercuriali rispetto alla cura della sifilide cardiovascolare, si può ammettere che non l'uso del salvarsan in sè stesso, ma la limitazione al *solo* salvarsan possa indurre a localizzazioni tardive aortiche, in quanto il salvarsan non basterebbe *da solo* a proteggere precocissimamente dalla localizzazione o dallo sviluppo delle localizzazioni, già avvenute, della sifilide sull'aorta.

I risultati dello studio del materiale clinico da me raccolto portano a concludere che le aortiti si sono manifestate *quasi come regola* nei soggetti che non avevano mai fatto cure antiluetiche ed in genere ignoravano di esser sifilitici, o che avevano fatto cure rudimentali o incomplete; soggetti dunque, che avevano avuto tutto il tempo e il modo di produrre tutte le possibili sostanze protettive del dermotropismo (10).

Dei luetici accertati — tutti con Wassermann positiva — aventi localizzazioni aortiche, sotto forma di aortite semplice, insufficienza aortica od aneurismi, che sono stati ricoverati nella Clinica Medica di Sassari durante l'ultimo quinquennio, *nessuno* aveva fatto cure salvarsaniche; solo qualcuno sapeva di esser luetico, ma nessuno si era mai curato sufficientemente sotto nessuna forma.

Oltre dunque le ragionate obbiezioni più sopra esposte, sta questo materiale di osservazione a farmi asserire, che deve essere senz'altro tolta dal carico del rimedio di Ehrlich una responsabilità che non gli spetta: quella di favorire le localizzazioni tardive della sifilide nell'aorta e nell'apparato cardiovascolare in genere.

E quest'asserzione è tanto più importante in quanto che il salvarsan facendo rapidamente scomparire le manifestazioni luetiche secondarie contagiose, limita i contagi ed esplica così un'azione sociale difensiva, che non si deve per nulla ostacolare.

Senza dire poi che io ritengo innegabile che gli individui precocemente curati bene e a lungo sterilizzati (e in questa opera il salvarsan è prezioso) sono indubbiamente protetti da *tutte* le forme tardive di lue, comprese le forme cardiovascolari.

---

(10) E qui cade acconcio ricordare una spiegazione conciliativa di MÜLLER-DEHAM, il quale osserva che gli infermi, i quali poi son divenuti aortitici, risultano essere stati curati niente o poco *appunto perchè non hanno avuto cospicue manifestazioni cutanee;* ed a questa mancanza di manifestazioni cutanee egli dice che potrebbe farsi risalire la mancata azione immunitaria cutanea, che avrebbe dovuto essere protettiva contro le successive localizzazioni aortiche!

In quanto poi al ritenere se le cure salvarsaniche *sole* siano sufficienti nell'organismo infettato di lue ad annullare sia la presenza delle spirochete, sia le conseguenze dirette o indirette di tale presenza, trattasi di tutt'altra questione la quale investe ordini di idee e di indagini, che vanno al di là del presente lavoro.

In sintesi, e come giudizio personale, io credo di poter dire che le cure arsenicali da sole non bastano affatto o difficilmente ad ottenere la guarigione completa della sifilide ed a proteggere o far guarire dalle localizzazioni luetiche negli organi interni e per quanto ci interessa, nell'apparato circolatorio.

Ciò dipende soprattutto dalla diversità d'azione esplicata dai salvarsanici, dai mercuriali, dai bismutici, dai jodici, già altre volte da me invocata e costituente fondamento di criterio farmacologico e clinico da tener sempre presente e da approfondire e arricchire con altri dati d'osservazione e possibilmente anche di esperimento, per poter regolare la cura della sifilide cardiaca e vascolare secondo i principi, che siamo venuti sviluppando nei tre paragrafi del presente lavoro.

RIASSUNTO.

L'Autore ha raccolto e criticamente analizzato l'esteso insieme di studi e di moderne controversie circa la sifilide cardiovascolare e la sua terapia, e ciò anche in rapporto con i risultati del materiale clinico di personale osservazione e dei propri studi in materia.

Ha quindi portato, per giungere a determinate dimostrazioni, il proprio studio su tre principali argomenti: le condizioni generali e particolari di applicabilità clinica dei rimedi antisifilitici nei malati di cardiopatie luetiche e nei luetici con alterazioni circolatorie; il valore farmacologico e clinico, il meccanismo di azione e i risultati curativi dei vari rimedi o gruppi di rimedi antisifilitici; il valore profilattico o aggravante di questi rimedi nel determinismo delle localizzazioni cardiovascolari della sifilide.

BIBLIOGRAFIA (1).

H. VAQUEZ. *Maladies du coeur.* J. B. Baillière, Paris, 1921.

D. CESA-BIANCHI. *La terapia specifica della sifilide cardiovascolare.* L. Cappelli, Bologna, 1922.

SCHOTTMÜLLER. *Noch einmal z. Behandl. d. Aortitis luica* Deutsche med. Woch., p. 175, 1923.

N. JAGIC. *Antisyphil. Behandl. bei Kreislaufforsch.* Ibid., pag. 535, 1927.

E. DONZELOT. *L'abus des médic. antisyph. dans le traitement des affections cardio-vasc.* Soc. méd. des Hôp., 25 nov. 1927. Discussione: L. TIXIER, LAUBRY, CLERC, GRENET, E. FIESSINGER.

A. SÉZARY. *Le traitem. des affections cardio-vasc. syphil.* Soc. méd. des Hôp., 25 nov. 1927.

R. J. WEISSENBACH. *Quelques remarques sur l'emploi des médic. antisyphil. etc.* Ibid., 25 nov. 1927.

CH. AUBERTIN. *Le traitem. antisyph. chez les cardiaques.* Ibid., 2 dic. 1927.

C. LIAN. *La syphilis en pathol. cardiovasc.; déductions thérap.* Ibid., 2 dic. 1927.

E. DOUMER. *Accidents du traitem. spécif. de l'aortite syphil.* Ibid., 25 mai 1928.

A. RUBINO. *Terapia Clinica*, pag. 891. Ed. Vallardi, Milnao, 1928.

E. EDENS. *Die Krankh. d. Herzens u. d. Gefässe.* J. Springer, Berlin, 1929.

R. HIFT. *Ueber die Behandl. der Aortenlues.* Wien. Klin. Woch., 33 e 79, 1929.

(1) Oltre quella citata nel testo del lavoro e nelle note.

A Meyer. *Die Behandl. der Aorten- und Herzsyphilis.* Münch. med. Woch., 928, 1930.
R. Fischer. *Ueber die spezif. Behandl. der Aortensyphilis.* Wiener Klin. Woch., 598, 1930.
L. Voigt. *Die Behandl. der Aorten- und Herzsyphilis.* Münch. med. Woch., 1276, 1930.
C. F. Coombs. *Syphil. of the heart and great vessels.* Lancet, I, II, III, 227-231, 281-286, 333-339, 1930.
J. Wile. *Principles underlying the treatment of cardio-vascular syphilis.* Amer. Heart Journ., 157-161, 1930.
J. E. Moore e J. H. Langlade. *The treatment of cardiovsac. syphilis.* Ibid., 148-156, 1930.
H. Schlesinger. *Neue Fragen in d. Klinik d. syphil. Mesaortitis*, Mediz. Klinik, 3, 1930.
U. Arcangeli. *La cura delle cardiopatie da sifilide.* Cuore e Circolazione, 11, pag. 505, 1930.
E. Carter e B. Baker. *Certain aspects of syphil. cardiac disease.* Bull. J. Hopkins Hosp., 315-338, 1931.
O. Glassberg e K. Steiner, *Antiluet. Kur und Kreislaufschäd.* Wien. klin. Woch., 76-79, 1931.
F. Kisch. *Klin. Beiträge und Gesichtspunkte z. Ther. d. Mesaortitis luica.* Klin. Woch., 1116-1120, 1931.
T. Brugsch. *Lehrbuch der inneren Medizin.* I. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1933.
G. Giraud. *Syphilis du coeur*, in *Nouveau Traité de Méd.*, par Roger, Widal et Teissier, fasc. X-2, Masson, Paris, 1933.

II.

Clinica medica generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Cesare Frugoni

Studio clinico-radiologico del disegno polmonare (vascolare) in condizioni normali e patologiche.

Gastone Meldolesi
aiuto e libero docente
di radiologia

Gino Meldolesi
aiuto e libero docente di patologia
e di clinica medica

L'interpretazione anatomo-radiologica delle ombre ilari e del disegno polmonare ha diviso fin'ora gli AA. più autorevoli in opinioni e interpretazioni diverse. Ansperger, Kupferle, Jaugeas, Cottenot, de la Camp, Krafft e altri numerosi ne attribuirono per lungo tempo la genesi alla opacità dell'albero bronchiale; Rieder, Albert, Schoemberg, Barjon, Gauducheau, Bordet, Krauss, Holzknecht le riferirono ai vasi; Ervedel, Gröedel Weill, Maragliano, Cluzet, Chaul, Perona in parte ai bronchi, in parte ai vasi.

Però, dopo le esperienze di Cohn, Fränkel e Lorey sugli animali e di Garcin sui cadaveri, dopo le ricerche di Delherm e Chaperon sui cadaveri e quelle classiche di Assmann e von Dehem sull'uomo, sugli animali e sul cadavere, il problema e il dibattito sembrano arrivati a una conclusione definitiva, alla quale gli studi di Dumas e Kaus ed infine quelli di Forssmann, hanno portata nuova conferma sperimentale (1).

(1) Dumas e Kaus iniettando 100 cc. di una soluzione concentrata di ioduro di sodio *intra venam* sono riusciti ad ottenere nel vivente un aumento di contrasto delle arterie e delle vene polmonari. Forssmann avendo introdotto nella vena cefalica un sottile catetere e avendolo fatto scorrere attraverso l'omerale la succlavia e la cava discendente fino a raggiungere l'atrio destro, ottenne con minor quantità di liquido opaco uguale aumento di contrasto della circolazione polmonare.

Oggi tutti i migliori e i più recenti trattati (Assmann, Schinz, Sergent, Busi) si uniformano senz'altro al concetto « che nella costituzione del disegno polmonare normale esiste una prevalenza assoluta del fattore vasale » e che nell'esame degli ili si possono facilmente distinguere le ombre compatte (a tronconi, ad aste, rotonde od ovalari) dovute alle arterie polmonari, dalle striscie, dagli anelli trasparenti dovuti ai grossi bronchi. « Le vene, i gangli linfatici, il connettivo, in condizioni normali non hanno alcuna importanza nella formazione delle ombre ilàri » (Busi).

Le immagini radiologiche dell'ilo verrebbero cioè così analizzate e distinte. « Ai lati dell'opacità mediana toracica data dal cuore e dai grossi vasi (nei radiogrammi presi in proiezione dorsoventrale, con incidenza normale sull'apofisi spinosa della V dorsale e in apnea respiratoria) si osservano due ombre ciascuna delle quali « ha una forma simile a quella di una grossa virgola » (Assmann) disposta con la concavità verso l'interno e l'apice in basso. Dalla convessità del gomito della virgola, sia a D. che a S. si parte un gruppo di linee opache sfioccantisi a ventaglio verso l'alto. Così pure dall'apice inferiore si parte un gruppo di linee opache che si diramano a ventaglio verso il basso. A D. poi, tra i due fasci di linee descritti, a livello del lobo medio se ne origina in più un altro, formato da linee più sottili distribuentisi nel territorio del lobo stesso. Le due ombre a virgola rappresentano l'immagine radiologica delle due branche dell'arteria polmonare, S. e D., dai grossi rami delle quali (due rami lobari sinistri e tre destri) si diramano, a ventaglio, gruppi di linee opache, le quali rappresentano l'immagine radiologica delle ulteriori diramazioni. Spesso l'apice inferiore dell'ombra ilare S., e gran parte delle linee opache che vi si originano, sono mascherati dal cuore.

Le ombre dell'ilo non appaiono però — nei loro particolari — omogenee, causa l'incrocio di elementi trasparenti, i bronchi pieni d'aria. Sotto il gomito di S. incrocia la trasparenza del grosso bronco lobare superiore che spezza l'opacità dell'ombra a virgola, con il suo decorso verso l'alto e l'esterno. Sopra la parte convessa del gomito D., il fascio delle linee opache che vi ha origine è interrotto, alla base, dalla striscia trasparente del bronco superiore epiarteriale, a direzione quasi orizzontale, un po' inclinata verso l'alto. Il limite interno dell'ombra a virgola di D. ha poi maggior risalto per la presenza dell'immagine chiara del tronco bronchiale comune fino alla biforcazione e più in basso dal tronco lobare inferiore. Questi concorrono a formare lo spazio chiaro intervascolo-cardiaco di Delherm e Chaperon, il quale separa la metà inferiore del corno ilare D. dal margine esterno dell'orecchietta.

Altri elementi infine rompono ancora questa uniformità: piccole ombre rotondeggianti ed ovalari, a tonalità molto marcata, che, per la loro opacità, spiccano bene sull'ombra meno intensa delle virgole ilàri: sono dovute a grossi vasi, diramazioni della polmonare, presi d'infilata.

Passiamo a considerare ora il disegno polmonare: il Busi così lo descrive: « in ognuno dei campi polmonari, dalle ombre centrali dell'ilo si irradiano, in parte verso la periferia, ma in ogni senso, via via ramificandosi ed assottigliandosi regolarmente, delle altre ombre lineari compatte, a contorni paralleli ben netti, che di tanto in tanto mostrano nel loro percorso dei rigonfiamenti più o meno rotondi ed ovalari, i quali lungo le ramificazioni più sottili e minime, possono anche acquistare la forma e la dimen-

sione di un piccolo nodulo o di un granulo: in vicinanza dell'ilo essi possono apparire più grandi, come un grosso pisello ».

Le ombre astiformi più grosse si dirigono, allargandosi a ventaglio, verso l'alto e il basso; possono anche apparire, per trasparenza, attraverso le immagini del cuore e del diaframma. I rami minori più facilmente si incrociano; possono allora in qualche caso simulare un fine reticolato. In vicinanza delle ombre dell'ilo si possono specialmente osservare delle piccole ombre anulari, a volta isolate, a volta accompagnate da ombre rotondeggianti, ad opacità piena e perfino a volte sovrapposte a tratti delle aste opache descritte.

La maggior parte di queste immagini è data dal sistema vasale: una piccola parte, le forme anulari e le linee trasparenti, rappresentano le ramificazioni bronchiali. Degli altri elementi che entrano a formare la struttura dell'organo, i vasi linfatici, i gangli, il tessuto interstiziale hanno una scarsa densità e non possono quindi dar luogo alle formazioni descritte.

Quanto alle immagini delle vene, Assmann, Chaperon, Delherm hanno constatato che negli individui sani, specie nei giovani, esse danno solo uno scarso contributo sia alla costituzione delle ombre ilari, sia alla formazione del disegno polmonare. Nell'orecchietta S. non sbocca un tronco unico, ma giungono ben quattro vene dopo aver percorso gran parte della loro lunghezza (tutta, per quelle di S.) dietro al cuore; esse si suddividono subito in ramificazioni di calibro molto modesto e a decorso ortogonale rispetto alle ombre a virgola dell'ilo; le loro pareti sono molto sottili e quindi di scarsa densità; « tutto ciò spiega perchè le immagini di questi vasi venosi non appaiono normalmente, e solo in alcuni stati di alterato circolo possono diventare visibili » (Busi).

Sebbene Delherm e Chaperon abbiano schematicamente voluto dare dei quadri ben definiti del differente decorso delle arterie e delle vene polmonari, quadri che dovrebbero permetterci di distinguere con una certa sicurezza le immagini di questi diversi vasi, Assmann ritiene che solo in determinate aree polmonari si possa fare una netta distinzione tra vasi arteriosi e vene. La zona più adatta per riconoscere le ombre venose, si trova, secondo Assmann, nella regione mediana del campo polmonare D. e, più precisamente, nella sua porzione inferiore, dove esse appaiono come ombre piuttosto tenui, non eccessivamente sottili, con suddivisioni a forchetta, a decorso presso che orizzontale dall'esterno all'interno, incrocianti nel loro cammino molte volte immagini di arterie e di bronchi. Le immagini così descritte appartengono più precisamente a ramificazioni della vena polmonare D. inferiore. Le ramificazioni della vena polmonare superiore D. sono invece difficili a riconoscere per la presenza di alcuni rami del bronco epiarteriale che vi decorrono quasi parallelamente. A. S. invece i rami della vena inferiore non appaiono, perchè nascosti dall'ombra cardiaca. Si osservano invece le diramazioni della vena superiore (con aspetti simili a quelli descritti) al di sotto del fascio arterioso.

È bene infine ricordare che disegno e ili polmonari possono presentare, nella loro forma e nella loro ampiezza, differenze individuali: l'ilo specialmente, in rapporto alla diversità di costituzione morfologica. Nei brachitipi, a cuore adagiato, la branca sinistra della polmonare, causa la presenza del bronco S., assume una direzione antero-posteriore: perciò il suo gomito, in proiezione dorso-ventrale, è mascherato completamente dall'arco medio

dell'ombra cardiaca dal quale si vede sporgere soltanto il fascio di ombre astiformi distribuentisi al lobo superiore (fascio arterioso). Nel torace longilineo invece le immagini a virgola sono più lunghe, l'angolo formato dalla gomitatura superiore è più acuto, il fascio delle ombre astiformi superiori ha una zona di origine più piccola dalla quale si spande a ventaglio verso l'alto. Il contrario dicasi per gli ili nei toraci brachitipi.

La grandezza delle immagini degli ili appare poi in rapporto con la massa del corpo e dei singoli organi; perciò è in proporzione maggiore nei brachitipi (tozze) che nei longitipi. Tutte queste differenze individuali hanno per noi un grande interesse dovendo accingerci allo studio delle modificazioni di forma dell'ilo e del disegno polmonare. Data la prevalenza del fattore vasale, ormai dai più ammessa, nella genesi delle ombre ilari e del disegno polmonare, è facile pensare che affezioni dell'apparato circolatorio, con alterazioni della circolazione polmonare, possano modificarne forma e consistenza.

***

Superata sia la imprecisione della tecnica radiografica che non consentiva immagini polmonari finemente dettagliate, sia la incertezza delle conoscenze anatomo-radiografiche del polmone, cominciarono infatti ad apparire le prime osservazioni sull'aumento di ampiezza delle ombre dell'ilo nella tachicardia parossistica (Grödel) sulla pulsazione delle ombre ilari nei vizi mitralici (Schwarz) e nei vizi della polmonare (Pezzi); sull'aspetto particolare degli ili nel blocco completo atrioventricolare (Perona).

Quindi, le classiche osservazioni di Assmann sulle modificazioni degli ili non solo nella stasi polmonare, nelle miocarditi, nelle sindromi cardiorenali, nella insufficienza aortica, ma in tutti gli stati in genere nei quali vi è una aumentata resistenza alla circolazione polmonare (enfisema, cifoscoliosi grave, sclerosi primitiva della polmonare e sopratutto vizi congeniti di cuore). A tale proposito Assmann arriva anche a dati numerici: negli individui sani, gli ili dimostrano una larghezza fra 11 e 14 mm. (a seconda della costituzione); nei vizi di cuore con fatti di stenosi della polmonare, la misura scende a 9-10 mm., mentre sale invece a valori fra i 10 e i 23 mm. in presenza di fatti di stasi del piccolo circolo in vizi della mitrale, miocarditi scompensate, rene grinzo ecc.; nei vizi congeniti (p. es. pervietà del dotto di Botallo) si possono avere ili perfino di 32 mm. Payr allarga il reperto di aumento nell'ampiezza delle ombre dell'ilo polmonare anche ai casi di cuore basedowico: l'ingrandimento, successivamente al trattamento operatorio, scompare. Fränkel e Lorey mettono in evidenza l'importanza del diverso contenuto in sangue dei vasi in rapporto alla intensità del disegno polmonare, Ljüngdal trova aumento di opacità polmonare nei casi di arteriosclerosi del piccolo circolo, causa l'aumento di spessore delle pareti dell'arteria stessa: meccanismo messo in dubbio da Assmann il quale, in assenza di calcificazione delle pareti vasali, ritiene che la semplice iperproduzione connettivale della media difficilmente possa condurre ad un aumento totale di opacità. Più plausibile invece sembrerebbe che questa fosse dovuta ad aumento di spessore della colonna liquida circolante nel vaso.

Assmann studia poi modificazioni dell'ilo e del disegno polmonare nel corso della miocardite difterica, propendendo per la natura funzionale degli aumenti.

Quasi nello stesso tempo Maragliano pone in evidenza una sindrome miliariforme in gran numero di cardiaci emottoici (forme mitraliche). La conoscenza di questa sindrome ha per il pratico la massima importanza ad evitare errori con forme tubercolari. Wierig, in una larga documentazione anatomopatologica, dimostra come lesioni a focolaio perfettamente simili a quelle dei tubercolosi possano esser date da infarti, da accumuli di cellule mitraliche, da stasi, specie se più accentuata in determinate regioni. Precedentemente Stark aveva osservato che nel lobo superiore S., per compressione della vena lobare fra tronco bronchiale superiore e orecchietta dilatata, si può formare a carico del lobo corrispondente uno stato di iperemia venosa e secondariamente una minore aereazione.

L'aspetto radiografico dei campi polmonari nelle modificazioni circolatorie del piccolo circolo, dalle osservazioni dei diversi AA. appare quindi molto vario: talora si può osservare una velatura uniforme dei campi polmonari nei quali ogni ombra presenta i contorni sfumati, come se la lastra fotografica avesse preso luce (Assmann): a volte invece si vedono un rinforzo ed un ingrossamento delle ombre ilari, un rinforzo ed una maggiore estensione delle ombre astiformi dei grossi e medi vasi arteriosi e delle ombre rotondeggianti e ovalari dovute ai vasi presi di infilata; a volte anche si ha comparsa delle ombre dovute ai vasi venosi: a volte si vedono i campi polmonari iperilluminati con spiccata evidenza dei vasi, specialmente arteriosi, ingrossati.

In questo polimorfismo di reperti, Laubry, Chaperon, Thomas, hanno tentato di isolare due diverse sindromi: 1) la sindrome della ipertensione arteriosa e della arterite polmonare, caratterizzata dal rinforzo delle ombre tronculari parailari e da una visibilità più accentuata del fine reticolo alla periferia; 2) la sindrome della stasi venosa, con leggero alone di velatura parailare, il quale sfuma verso la periferia, ombre ilari notevolmente ingrandite ma con mantenuta trasparenza dei grossi bronchi. Pezzi, in un recente lavoro, conferma la realtà di queste due sindromi.

Nonostante questo tentativo di sistemazione però, la incertezza verte ancora sulla interpretazione delle ombre patologiche polmonari nei cardiaci: in un recente accurato lavoro Balestra e Ghio francamente concludono di non essere rara nei cardiaci una perfetta incongruenza tra « rilievi semeiologici e subbiettivi e reperti radiologici polmonari ». Tutto ciò non fa meraviglia data la scarsità e l'incertezza delle nostre conoscenze cliniche sulla circolazione polmonare e la complessità dei problemi che ad essa si ricollegano.

La circolazione polmonare è dominata non solo dall'attività del cuore D. su cui si ripercuote tutta la circolazione generale, ma anche da una periferia particolare, la circolazione dei minimi vasi polmonari; questa periferia polmonare è retta da leggi diverse da quelle della periferia del grande circolo: risente profondamente (come di recente ha dimostrato la nostra Scuola) le influenze neuroumorali; è intimamente connessa alla funzione respiratoria del sangue le cui modificazioni cliniche, e specialmente fisico-chimiche, inducono modificazioni circolatorie notevoli, attraverso il duplice meccanismo di azioni locali a carico dei vasi stessi e di azioni a distanza sui centri nervosi regolatori.

In base a questi concetti, gli studi sulla circolazione polmonare hanno ricevuto un notevole impulso: da essi si sono notevolmente allargate le conoscenze nella clinica per merito sopratutto delle ricerche sul sangue, sulla sua capacità respiratoria, sul suo contenuto in gas, sulle sue proprietà fisico-chi-

miche, sulla sua velocità di circolazione, sulla utilizzazione periferica dell'ossigeno, sulle influenze neuroumorali, ecc.

Questi nuovi campi di ricerca hanno tratto il problema dalla immobilità dei concetti emodinamici puri, i quali vedevano i disturbi della circolazione polmonare esclusivamente attraverso il concetto della stasi senza tener conto che diversi erano i caratteri e la sintomatologia che i disturbi raggruppati sotto l'espressione stasi venivano, nella realtà dei fatti, dimostrando. Il complesso di contributi apportati dalla nostra Scuola alla conoscenza della patogenesi dell'edema polmonare acuto e sopratutto le esperienze di uno di noi (Gino Meldolesi) sui momenti emodinamici che lo distinguono, hanno messo in evidenza quanto la circolazione polmonare presenti di fattori patogenetici che hanno origine in altri organi; e sopratutto quanto profondamente essa possa venire influenzata da particolari modificazioni della circolazione periferica anche in casi nei quali l'attività del ventricolo D. (che secondo le vecchie concezioni emodinamiche doveva rappresentare l'unico dominatore e l'unico elemento capace di condurre con le sue alterazioni ai quadri patologici più svariati) non presenti modificazioni primitive e solo possa alterarsi in via affatto secondaria come conseguenza all'alterazione periferica.

Nell'edema polmonare acuto i fattori periferici, emodinamici e neuroumorali, possono portare allo scatenarsi dell'attacco indipendentemente da modificazioni primitive dell'attività del ventricolo destro, i cui fatti d'insufficienza intervengono solo in un secondo tempo, come conseguenza del disturbo circolatorio periferico. In questa strada la radiologia non si è ancora posta, ed ha considerato come punto massimo delle sue indagini la ricerca di possibilità di indagini volumetriche e funzionali del ventricolo D. (così poco accessibile direttamente, data la peculiarità della sua posizione) mentre l'esame dei campi polmonari e sopratutto dei suoi elementi vascolari offre un campo prezioso di indagine sul circolo polmonare, campo il quale va dal considerare le modificazioni anatomiche dell'arteria polmonare e delle sue diramazioni, allo studio delle modificazioni funzionali di ampiezza e di forma non solo dell'ilo ma di tutta la compagine vascolare del polmone.

Sul primo punto l'indagine radiologica ha già fatto notevoli progressi: la radiologia delle forme di sclerosi dell'arteria polmonare e dei suoi rami, sia primitiva (allo studio della quale Frugoni ha contribuito) che secondaria (cardiopatie negre di Arillaga-Ayerza) si è già fissata in canoni precisi i quali hanno valore diagnostico discriminativo nei casi dubbi.

Sul secondo punto, modificazioni circolatorie funzionali del piccolo circolo rivelabili all'indagine radiologica del polmone, abbiamo antecedentemente parlato a proposito dei diversi AA. che hanno trattato questo argomento. Dall'esame di questa letteratura però risulta come nelle alterazioni del piccolo circolo (che gli AA., secondo la nomenclatura tradizionale, conglobano in un unico nominativo di « stasi polmonare ») l'esame radiologico dei campi e dell'ilo, non dia reperti costanti, ma bensì dimostri una notevole varietà di quadri radiologici per la cui interpretazione gli AA. non si sono potuti pronunciare, costretti a limitarsi alla pura descrizione nosografica senza poter stabilire qualsiasi relazione con particolari condizioni rilevabili ai comuni esami clinici. Noi vediamo così, nelle alterazioni di circolo, descritte modificazioni di densità, di forma, di ampiezza dell'ilo e delle sue ramificazioni: in questo campo le ricerche anatomoradiologiche di Delherm e Chaperon illuminano abbastanza bene i tentativi di localizzazione del disturbo a

questa o a quella delle sezioni del piccolo circolo (arterie, vene polmonari e loro diverse ramificazioni); nulla però risulta da queste indagini che ci possa illuminare sulla natura del disturbo, sul meccanismo attraverso il quale esso ha condotto le particolari modificazioni morfologiche descritte.

Un altro quadro descritto è quello che si riferisce all'edema, senza però che il reperto radiologico possa venire posto in diretto rapporto di causalità e di tempo con deformazioni costanti della forma e della posizione del cuore, potendosi avere cuori non molto dilatati con velature polmonari comunemente interpretate come espressioni di edema, e d'altro canto cuori notevolmente dilatati con campi polmonari chiarissimi; cuori fortemente pulsanti con campi polmonari fortemente e uniformemente velati e cuori a pulsazioni marginali quasi invisibili senza modificazioni radiologiche polmonari. Questo nei confronti radiologici; nel confronto dei fatti clinici, non è detto che la velatura polmonare uniforme accompagni sempre necessariamente fatti di scompenso anche gravi involgenti vizi di cuore che più comunemente modificano l'attività del piccolo circolo e viceversa.

Tralasciando l'aspetto radiologico caratteristico dell'infarto polmonare, ricordiamo infine il quadro delle alterazioni polmonari a focolaio che, come abbiamo già detto, Wierig descrive come un reperto osservabile in qualche caso di scompenso, senza però saperne dare un tentativo di interpretazione.

Come nel quadro complesso delle alterazioni funzionali del piccolo circolo le nuove tecniche di esami funzionali hanno messo in evidenza particolari aspetti e singolari meccanismi, di fronte a tale polimorfismo radiologico assolutamente privo di rapporti esatti con alterazioni cliniche definite, sorge il quesito se, applicando i metodi clinici più moderni e più esatti, non possa anche la radiologia polmonare degli scompensi circolatori avvantaggiarsi verso interpretazioni meno inesatte, con la possibilità di identificare in un determinato quadro radiologico le conseguenze di una particolare alterazione funzionale. Tale il tema delle nostre ricerche, la cui difficoltà inizia col problema dei metodi clinici di controllo della circolazione polmonare. Qui le modernissime tecniche di esame funzionale possono esserci di valido aiuto nella ricerca, in quanto:

1) Un dato che, in assenza di lesioni polmonari, ci illumini sulla sufficienza globale della circolazione polmonare, può esser fornito dalla presenza di *deficit* arterioso di ossigeno. La insufficiente funzione polmonare non riesce a far sì che tutta l'Hb. del sangue arterioso si leghi all'O_2.

Quando non vi siano alterazioni delle vie aeree superiori o del polmone, e anche nel caso di malattie particolari del sangue (anemia perniciosa progressiva) la presenza di un *deficit* di O_2 superiore al 10 % non può essere riferito se non ad una deficienza della circolazione polmonare a livello degli alveoli, vale a dire a un segno di insufficienza circolatoria polmonare.

2) Possiamo in via indiretta valutare l'efficienza del V. D. attraverso il controllo della pressione venosa. Quando non esistano ostacoli anatomici sul decorso delle vene nel tratto che intercede fra la piega del gomito ove l'esame viene praticato, e il V. D., secondo le idee classiche sul valore clinico della pressione venosa (idee che però recenti ricerche di uno di noi (Gino Meldolesi) hanno alquanto infirmato) una ipertensione venosa vedrebbe la sua origine in un difficoltato scarico del sangue nell'orecchietta e perciò sarebbe conseguenza ed espressione di insufficiente V. D.

3) Uno di noi, in alcune ricerche sull'emodinamica nel corso dell'edema polmonare acuto, ha dimostrato come modificazioni della velocità circolatoria alla periferia nel grande circolo, riievabili alla determinazione della utilizzazione periferica (differenza artero-venosa) dell'O_2 possono rappresentare coefficienti di grande importanza nella patogenesi di alterazioni funzionali del piccolo circolo, sopratutto evidenti nell'asma cardiaco e nell'edema polmonare acuto. L'accelerata circolazione periferica aumenta l'apporto di sangue, nell'unità di tempo, al V. D. e conseguentemente al piccolo circolo, onde una congestione attiva e fatti di reazioni locali.

4) Ricerche di uno di noi hanno dimostrato come lo scompenso accentui notevolmente le normali diversità regionali di composizione del sangue, fino a portare a differenze notevoli sia di morfologia che di chimica del sangue da arteria a vena, attraverso meccanismi che possono anche essere diversi da quelli rappresentati dalle modificazioni di velocità circolatoria periferica. A tali modificazioni, sopratutto se involgono il contenuto in acqua, il tasso di cloruri e sopratutto il rapporto tra Cl plasmatico e Cl globulare $(\frac{e}{pl})$, può prender parte efficace la funzione del polmone, mentre la presenza di tali modificazioni chimiche e fisico-chimiche del sangue possono portare a trasudazioni e formazioni di edemi nei tessuti e particolarmente nel parenchima polmonare quando concorrano localmente particolari alterazioni emodinamiche.

5) Le modificazioni patologiche del sangue oltre che influire sulle proprietà chimiche e fisico-chimiche del siero investono anche il rapporto plasma-globuli rossi e il contenuto emoglobinico fino ad aversi, fra vena e arteria, differenze di contenuto emoglobinico notevoli (30-40 %). Ora, dato che il sangue arterioso proviene (senza attraversare organi che lo possono modificare nella sua morfologia) direttamente dalle vene polmonari, i suoi caratteri possono esser considerati come i caratteri del sangue circolante nelle vene polmonari; con minore approssimazione, il sangue venoso prelevato da una grossa vena può esser preso come esponente approssimativo del sangue dell'arteria polmonare. Il reperto di differenze notevoli nel contenuto emoglobinico fra sangue arterioso e venoso porta a pensare che le vene e le arterie del polmone dimostrino differente opacità ai raggi X in rapporto alla diversità di concentrazione di ferro nel sangue in esse circolanti.

Su questi cinque gruppi di esami funzionali abbiamo basato i nostri controlli ai reperti radiologici nelle alterazioni di circolo, determinando sistematicamente per ogni esame radiologico compiuto:

1) il deficit arterioso di O_2, calcolato dal rapporto fra tasso e capacità di O_2 del sangue arterioso prelevato mediante puntura diretta dell'omerale (determinazione col metodo di Van Slyke);

2) la differenza artero-venosa di O_2, vale a dire la differenza fra percentuale di O_2, in rapporto alla capacità totale, dell'arteria e della vena dello stesso arto e dello stesso lato;

3) il contenuto in Hb, del sangue venoso e del sangue arterioso col metodo gasometrico di Van Slyke; il rapporto plasma-globuli (volume) all'ematocrito di Hamburger e il tasso numerico dei globuli rossi sia nel sangue venoso che nel sangue arterioso;

4) in base a questi dati, l'indice volumetrico e la concentrazione emoglobinica secondo Nägeli;

5) i cloruri sia nel sangue totale e nel plasma che, per differenza in rapporto al valore ematocritico, nei globuli col micrometodo di Bang: nel sangue arterioso e nel sangue venoso; calcolo del coefficiente di Hamburger plasma-globuli $\left(\frac{e}{pl}\right)$;

6) l'indice refrattometrico (refrattometro di Pulfrich) nel plasma dell'arteria e della vena;

7) la riserva alcalina nel plasma (arteria e vena) col metodo di Van Slyke;

8) la pressione venosa al gomito, col metodo della puntura diretta e misurazione con manometro ad H_2O, con rilievo eventuale di polso venoso penetrante (Eppinger). Oltre a ciò un esame clinico accurato di ogni malato, corredato delle comuni ricerche del caso (esami radiologici, grafici ed elettrocardiografici, oscillografia, ecc.).

Contributo sperimentale. — Prima di iniziare sul malato le nostre complesse ricerche seguendo i metodi su esposti, abbiamo creduto di dover risolvere alcuni particolari problemi di indole strettamente sperimentale sia sugli animali, sia sui cadaveri, che su campioni di sangue.

Dalle conclusioni alle quali sono giunti, mediante le esperienze già riferite, i vari AA. ormai si può dedurre che il disegno polmonare nel normale, per quanto riguarda le figure più o meno opache, è in gran parte da riferirsi ai vasi mentre le figure più trasparenti, ma limitate da striscie di pareti opache, sono da riferirsi ai bronchi; però non è ancora chiaro il concetto:

1) se, come vogliono alcuni, il disegno vasale normale sia tutto o per la massima parte dovuto alle sole arterie.

2) se invece, sia dovuto sia alle arterie, che alle vene e in quale proporzione.

3) se, nell'esame delle pareti, o nella costituzione del sangue circolante dei diversi vasi, o infine nelle caratteristiche di decorso di questi ultimi si possa rilevare qualche dato importante che ci aiuti, nella lettura dei radiogrammi, a distinguere le immagini dovute ai vasi arteriosi e ai vasi venosi.

Abbiamo perciò sentito il bisogno di controllare sperimentalmente:

1) quale è l'aspetto radiologico del polmone insufflato e completamente privo della massa sanguigna che normalmente circola nell'interno dei suoi vasi;

2) quali differenze di opacità offrono ai raggi Röentgen uguali spessori di campioni di sangue con tassi diversi di emoglobina, con quantità varie di elementi morfologici (sempre però mantenendoci fra i limiti osservati nei malati che sono stati oggetto dei nostri studi), indifferentemente se arterioso, o venoso, ossidato o ridotto artificialmente.

3) quale è veramente il decorso dell'arteria e delle vene polmonari; se è quale lo hanno descritto Assmann e Garcin, e infine se sia possibile trarne qualche elemento per differenziare le immagini radiologiche del disegno polmonare dovute alla circolazione arteriosa da quelle dovute alla circolazione venosa.

Per lo studio del primo problema abbiamo condotto le nostre esperienze su 5 polmoni umani, su 2 polmoni di maiale e su vari lobi polmonari presi isolatamente. Dopo tenuti immersi per circa 15' in acqua tiepida venivano poi accuratamente lavati sia all'esterno, che attraverso tutta la loro circolazione arterovenosa, con abbondante irrigazione d'acqua tiepida nei maggiori rami dell'arteria polmonare, fino ad ottenere una quasi continua emissione dell'acqua stessa dalle vene corrispondenti; quindi, compressi e spremuti, venivano mediante una pera a doppia palla insufflati attraverso i bronchi.

Dato lo stato di fragilità dei tessuti del polmone dell'uomo, dovendosi attendere il tempo richiesto dalla legge per gli interventi autoptici, non si è mai potuto raggiungere nell'uomo una buona insufflazione a perfetta tenuta; e perciò i reperti ottenuti nell'uomo si vollero controllare con quelli ottenuti sul polmone di maiale fresco.

I risultati delle varie esperienze sono stati totalmente concordi. Si è potuto cioè osservare:

1) che il polmone non insufflato presenta un aspetto radiologico pressochè uniforme, di una certa opacità, simile a quella che si osserva, nei radiogrammi di pneumotoracizzati, a carico del polmone collassato,

2) che, in seguito ad insufflazione, si mettono in evidenza sopra tutto le figure bronchiali, caratterizzate da strie chiare, trasparenti limitate da due bordi più o meno opachi, netti paralleli; ogni tanto vi si osservano interposte varie immagini a cerchietto (bronchi presi d'infilata). Scarse immagini riferibili alle pareti vasali. Tale diversità è ancor più manifesta ed apprezzabile nei lobi isolati, dove minore è la sovrapposizione dei piani. Con l'esame dei radiogrammi di questi lobi isolati, si riesce a convincerci ancor meglio che le pareti dei diversi vasi danno immagini tenuissime anche adoperando per i radiogrammi radiazioni molto molli, tanto da permettere il netto differenziamento del contorno dei tessuti molli.

Queste nostre osservazioni concorderebbero con quanto Vallebona afferma circa l'aspetto radiologico del polmone collassato.

Confermata in tal modo l'affermazione di Assmann e Garcin, che le pareti vasali normali, siano queste arteriose o venose, non danno immagini tali da esser bene apprezzate nei comuni radiogrammi del torace, si rivolse la nostra attenzione al sangue, elemento al quale si deve perciò imputare, quasi totalmente, l'opacità del disegno polmonare.

Vennero dapprima radiografati tre campioni di 4 cc. di sangue ossalato (non coagulato) di tre malati diversi.

Il primo presentava 6.500.000 emazie per mc.

Il secondo presentava 4.800.000 emazie per mc.

Il terzo presentava 2.100.000 emazie per mc.

Posti in provette comuni, di eguali calibro e spessore di parete, vennero radiografati in posizione eretta ed obliqua, con radiazioni di varia intensità e voltaggio, cambiando volontariamente la disposizione dei campioni da radiogramma a radiogramma, in modo da evitare eventualmente le cause di errore.

Le esperienze vennero ripetute, scegliendo provette più sottili, di uguale calibro e spessore, formate da vetro il più trasparente possibile.

In seguito vennero sottoposti al nostro studio campioni di sangue pre-

levato dalla arteria e dalla vena degli stessi tre malati (evitando la coagulazione).

Posti in provette di calibro uguale, a pareti sottili, vennero radiografate con radiazioni di diversa qualità; poi vennero radiografati in tubetti capillari, di vetro sottilissimo, di calibro il più possibile costante.

Infine, per eliminare l'opacità delle pareti del contenente, si provò dapprima se conveniva porle in capsule cheratinizzate, ma tale mezzo non apparve pratico, sopratutto perchè la cheratina, in presenza del liquido, si deformava e non permetteva di mantenere sempre uguali gli spessori. Infine si adottarono delle dita di guanto di gomma; questo mezzo fu adoperato anche per studiare l'opacità del sangue artificialmente ossidato e ridotto. Vennero per questo prelevati successivamente campioni di sangue dallo stesso soggetto e messi in parte in presenza d'ossigeno che vi si faceva gorgogliare lungamente. in parte in presenza di una corrente di idrogeno fatta agire col medesimo mezzo. Ottenute intense le due colorazioni caratteristiche si radiografavano.

Per quanto riguarda le prime esperienze, la diversa opacità ai Raggi X, per eguali spessori di campioni di sangue così differenti per elementi costitutivi, sembra abbastanza sensibile. Si deve però notare che il lume delle provette adoperate per le esperienze era considerevole; maggiore di 12 mm. quale cioè nell'adulto si può riscontrare soltanto nei grossi vasi (arteria polmonare destra e sinistra, calibro dai 12 ai 22 mm.).

Le vene polmonari di destra e di sinistra, nel tratto nel quale hanno un calibro di poco inferiore al cm., si trovano quasi completamente poste dietro al cuore e nascoste quindi alla nostra indagine dall'immagine di questo. Non si può dire però che tale differenza di opacità sia tanto notevole da apparire ancor bene evidente per spessori minori quali si hanno nei rami arteriosi e venosi più grossi.

Ben più scarsa ed appena apprezzabile è la differenza fra sangue non coagulato, ossidato artificialmente, e sangue ridotto. A spessori uguali di circa 1 cm. posti nelle condizioni che sopra abbiamo accennato, il sangue ridotto si dimostra lievemente più opaco del sangue ossidato. Dato, però, che lo spessore preso in esame è stato, come per le esperienze antecedenti, notevole, rispetto al calibro dei vasi polmonari anche maggiori, si può concludere che, tranne forse che per i grossi vasi dell'ilo, non può esser apprezzabile alcuna differenza di opacità fra uguali spessori di sangue venoso dell'arteria polmonare (ridotto) e sangue arterioso della vena polmonare (ossigenato), qualora questi abbiano corrispondenze di elementi costitutivi (eritrociti ed emoglobina).

La terza serie di esperienze è stata determinata dal fatto che un notevole gruppo di ammalati da noi studiati, specie in alcune categorie di cardiaci. all'esame comparativo cromocitometrico del sangue arterioso e del sangue venoso dimostrò valori diversi; in alcuni con prevalenza del numero degli eritrociti nella vena, in altri nell'arteria (differenze che potevano raggiungere 1.500.000 o al massimo i 2.000.000).

I campioni di sangue radiografati in provette perfettamente uguali appartenevano appunto a malati nei quali vennero riscontrate queste differenze. B. Dante che presentava una netta prevalenza venosa (globuli rossi nell'arteria 4.200.000; nella vena 6.150.000) e D. Giulio con marcata prevalenza arteriosa (emazie nell'arteria 4.100.000 e nella vena 2.130.000). Nel primo caso apparve

leggermente più opaca l'immagine del sangue venoso, nel secondo quella del sangue arterioso.

Lo stesso sangue, posto in tubetti capillari e poi radiografato, non ha dato alcuna differenza di opacità.

Da tutto ciò crediamo di poter dedurre:

1) che un aumento considerevole nel numero degli eritrociti e nella quantità di emoglobina del sangue circolante può determinare un modico aumento di opacità dei grossi vasi dell'ilo, però non si può dimostrare che esso possa avere influenza apprezzabile sul rinforzo del disegno polmonare;

2) che praticamente il sangue contenuto nei rami arteriosi polmonari (sangue venoso ridotto) e in quelli venosi polmonari (sangue arterioso ossidato), nel soggetto normale non dà differenze apprezzabili di opacità;

3) che soltanto quando esiste una notevole prevalenza degli elementi opacizzanti (eritrociti ed emoglobina) in uno o nell'altro territorio vascolare è presumibile, in base alle esperienze, che si possa avere un certo rinforzo dell'opacità di questo, ma limitatamente ai grossi vasi dell'ilo.

Se noi ora pensiamo che tutte le esperienze degli AA. precedenti, concordemente a quelle già riferite, portano a considerare che le pareti vascolari nel polmone non concorrono, o concorrono soltanto in minima parte, a dare l'immagine del disegno polmonare, ne risulta una conferma del concetto di quegli AA. che, come anche recentemente Vallebona, affermano, debbano anche le vene, come le arterie o poco meno, contribuire nel determinismo del disegno polmonare; e che non possiamo aspettarci, almeno nel normale, alcuna discriminazione fra la circolazione venosa e l'arteriosa da un diverso tenore di opacità.

Per cercare di stabilire allora un certo indirizzo attraverso il quale giudicare della natura delle varie immagini del disegno, occorreva studiare le eventuali differenze morfologiche nel cadavere; e cioè, innanzi tutto, controllare le affermazioni di Assmann e di Schinz, di Delherm e Chaperon.

In 5 polmoni di cadaveri venne eseguita, nell'albero arterioso, un'accurata iniezione di sospensione di minio in olio di trementina e vasellina a parti uguali. Poi, insufflati con pompetta a doppia palla attraverso l'albero bronchiale, vennero radiografati.

Uguale iniezione venne eseguita nell'albero venoso in quattro polmoni pure di cadaveri. In seguito, dopo insufflati vennero pure radiografati. In 5 polmoni si eseguirono successivamente l'iniezione dell'albero arterioso con la suddetta sospensione di minio, dell'albero venoso con sospensione di solfato di bario, amido, gesso una parte e tre parti d'acqua (sospensione meno opaca della precedente) e l'insufflazione dell'albero bronchiale. Quindi la radiografia normale; per 2 la stereoscopica. Quest'ultima ricerca venne ripetuta con polmone di maiale per le ragioni che ci consigliarono farlo nelle esperienze eseguite sul polmone insufflato ma non iniettato.

In generale queste esperienze hanno confermato le affermazioni di Assmann e Schintz ma hanno posto in evidenza alcuni particolari che crediamo non privi di una certa importanza. In generale, come sappiamo dall'anatomia, per ogni lobo polmonare e per ogni sua suddivisione, arteria, vena e bronco hanno lo stesso decorso; il bronco il più delle volte sta fra vena e arteria. Però, dato il decorso grossolanamente arcuato delle due arterie polmonari, e dato che dalla convessità dei due archi di esse si partono diretta-

mente i grossi rami lobari i quali a lor volta si suddividono subito; ne viene di conseguenza che radiograficamente le immagini delle arterie si vedranno partire in due o tre grossi fasci per ogni lato e dirigersi francamente verso l'alto e verso il basso.

Invece le vene polmonari raggiungono isolatamente in 4 la faccia posteriore dell'orecchietta D., sia da S. che da D. Il loro decorso nel tratto nascosto dall'immagine cardiaca è pressochè orizzontale corrispondente alla metà circa del torace. Appena raggiunti i margini esterni del cuore, si ramificano a ventaglio per raggiungere con le loro ramificazioni rispettivamente i rami della arteria polmonare e i medi bronchi, insieme ai quali devono continuare nel loro decorso endopolmonare.

In un breve tratto quindi, tra il limite dell'immagine cardiaca e la riunione ai bronchi e ai vasi di media ampiezza, le immagini delle vene polmonari, come pensano Assmann e Schintz, possono essere distinguibili anche sul radiogramma normale del torace per un decorso particolare a ventaglio dalla porzione media dell'ilo, più visibile a destra che a sinistra.

Le nostre iniezioni opache nel polmone insufflato hanno confermata la presenza di una certa regolarità di decorso parallelo nel tratto endopolmonare dei tre alberi bronchiali arterioso e venoso.

Nella divisione dei singoli vasi esiste però, anche in questo tratto di decorso, un particolare aspetto caratteristico dei rami arteriosi e dei venosi; aspetto che aveva già intravisto Assmann.

Nei comuni radiogrammi del torace e nelle radiografie di polmoni in cadaveri, orientati secondo la classica proiezione postero-anteriore, le immagini dei vasi arteriosi appaiono come dei tronchi rettilinei dai quali si dipartono delle ramificazioni sempre minori sia a D. che a S., con angolature piuttosto acute verso l'esterno. Le immagini invece dei vasi venosi appaiono a divisione perfettamente dicotomica o a forchetta (come dice Assmann).

Tale distinzione, se può servire per un criterio di differenziazione pratica, non poggia affatto su basi di differenze morfologiche anatomicamente accertate; basta infatti sottoporre gli stessi polmoni a radiogrammi in proiezioni leggermente diverse perchè il quadro di queste apparenti differenze cambi totalmente.

La spiegazione di questo viene data dalla indagine stereografica. Con questa osservazione infatti si riesce alla convinzione che l'albero venoso e l'albero arterioso si dividono con la medesima regolarità e ad angoli di incidenza uguali. Soltanto, ad ogni divisione i rami successivi dei due sistemi si intrecciano sempre nello stesso modo. Mentre nel sistema venoso gli assi di espansione risultano perpendicolari, o nettamente paralleli, al fascio di raggi che noi adoperiamo nel comune radiogramma del torace, nell'arterioso appaiono più o meno obliqui, onde la differenza di aspetto delle proiezioni delle varie immagini. V. fig. 1 e 2 (nell'eseguire il radiogramma della fig. 2 il polmone è stato obliquato dalla normale proiezione). Ad ogni modo, pur non costituendo un dato di accertata differenza morfologica, la diversità di immagine nella divisione dei diversi rami delle ombre astiformi del disegno costituisce un dato abbastanza costante.

In definitiva quindi da tutte le esperienze eseguite si può dedurre:

1) che le pareti dei vasi polmonari non hanno se non scarsissima importanza nella costituzione del disegno normale;

2) che differenze notevoli di costituzione cromocitometrica nel sangue di diversi malati non danno differenze di opacità apprezzabili, se non per alcuni spessori quali hanno soltanto i grossi vasi dell'ilo;

3) che non si hanno notevoli differenze d'opacità tra sangue ossidato e sangue ridotto;

4) che differenze di situazione, e di proiezione sul radiogramma, dei vasi più cospicui del sistema venoso possono, pur con una certa difficoltà, differenziarli da quelli del sistema arterioso;

5) che differenze di 1 o 2 milioni di eritrociti tra sangue venoso e sangue arterioso possono dare diversità apprezzabili di ombra, soltanto in spessori paragonabili a quelli dei grossi vasi dell'ilo.

Accentuazione del disegno polmonare a focolaio nei cambiamenti di posizione.

Un'altra riprova dell'importanza del sistema delle vene polmonari nella formazione del disegno polmonare normale ci offre già l'osservazione dei soggetti sani, in particolari condizioni d'esperienza. Vallebona, usando la seriografia polmonare a 1/50 di secondo in sistole e in diastole, ha potuto mettere in evidenza che, in campo polmonare esistono delle ombre, da interpretarsi come vasi, che non subiscono modificazioni nel passaggio del cuore dalla sistole alla diastole ventricolare e che perciò dovrebbero corrispondere a vene. A questa interpretazione un nostro recentissimo lavoro porta un contributo sperimentale di conferma.

Facendo assumere a 30 atleti la posizione verticale invertita (cioè col capo in basso e i piedi in alto), potemmo osservare, nella totalità dei casi, una notevole differenza nella disposizione delle immagini del disegno polmonare.

Solo in 4 non si ebbe un'evidente diminuzione di intensità nelle immagini del disegno alle basi polmonari; in quei casi cioè nei quali il radiogramma a stazione invertita mostrava un torace che, per ipotonia del diaframma, presentava il diametro verticale notevolmente più ridotto che nella stazione eretta. Ad ogni modo anche in questi casi si notò una maggiore espansione della porzione superiore dei due ili, con una evidente accentuazione di tutto il disegno polmonare alla regione superiore del torace, nonchè una diminuzione di trasparenza, e una minor nettezza di visibilità delle immagini bronchiali in queste stesse regioni del polmone e specialmente agli apici. In alcuni poi comparve, nelle stesse regioni superiori, una modica punteggiatura intercalata al disegno. In altri 12 casi questi fatti si accompagnarono ad una evidente iperilluminazione e a diminuzione molto appariscente del numero e della grossezza delle immagini astiformi del disegno alle basi polmonari (bene apprezzabile sopratutto in rapporto alle diverse ombrette rotonde riferibili a vasi presi di infilata) e a una notevole modificazione della porzione inferiore degli ili, che apparve meno espansa e sopratutto di opacità molto inferiore. In questi casi quindi, le modificazioni di tutte le ombre vasali del polmone apparvero simmetriche, cioè uguali nei due campi polmonari, e caratterizzate; *a*) nelle regioni superiori del torace da aumento di nu-

mero e di grossezza delle immagini astiformi del disegno, con aumento di espansione e di opacità nella porzione dell'ilo corrispondente; *b)* nelle regioni inferiori del torace da diminuzione di numero e di grossezza delle immagini astiformi, e d'espansione e di opacità nella porzione dell'ilo corrispondente.

Negli altri 14 casi intervenne un altro fatto; lo spostamento dell'immagine cardiaca (il più spesso con rotazione) per la maggior parte a S.: alle modificazioni su descritte si sovrappose allora una netta maggior accentuazione del disegno e una maggior velatura a focolaio: in più, una diversità di aspetto dei due ili, e cioè un aumento notevole di densità e di ampiezza (con consecutiva minor nettezza delle strie trasparenti bronchiali che lo intersecano) nella parte superiore dell'ilo opposto al lato dello spostamento dell'ombra cardiaca.

In due casi, fra questi, dove lo spostamento dell'immagine cardiaca era notevolissimo verso S., si potè notare a D. tutto il campo polmonare velato, con aumento graduale, ma modico, della velatura verso l'alto fino a produrre in queste regioni una scarsa nettezza di contorni delle immagini vascolari e una quasi completa invisibilità delle immagini bronchiali anche nelle vicinanze dell'ilo.

Il disegno vascolare si poteva apprezzare pure rinforzato (sia nelle sue immagini più grosse che nelle medie) notevolmente in alto e nella regione media di D. (dove si notava una evidente tendenza alla punteggiatura), in minor grado alla base; così pure l'ilo più espanso e con maggiore opacità. Tutto ciò, mentre a carico dell'emitorace S. si osservava alla base una iperilluminabilità con minor ricchezza del disegno (forse più che nei casi precedenti) e alle regioni superiori una velatura molto tenue e un'accentuazione modica del disegno, mentre l'ilo era molto meno intenso che il corrispondente dell'altro lato.

Dai fatti esposti crediamo si possano trarre le seguenti deduzioni:

1) che anche nel normale una parte delle immagini che determinano il disegno polmonare è data da vene. Non è possibile infatti concepire che soltanto per un cambiamento di posizione dello individuo la circolazione arteriosa polmonare, in individui perfettamente sani e in pieno allenamento sportivo, si modifichi in tale misura;

2) che, come ha osservato Stark nei mitralici, si possono osservare modificazioni a focolaio del disegno polmonare (evidentemente di origine venosa) anche negli individui perfettamente sani in particolari condizioni di esperienza: modificazioni caratteristiche da aumento sia di grossezza che di numero delle immagini astiformi, della loro densità di ombra, della grandezza e dell'opacità delle ombrette rotonde dovute ai vasi presi d'infilata; e oltre a ciò diminuzione di trasparenza della regione, di nettezza dei vasi e di visibilità dei bronchi. In alcuni casi perfino una netta punteggiatura intercalata al disegno; mai però modificazioni del fine disegno areolare.

Disegno polmonare patologico di origine circolatoria.

I risultati di queste ricerche sperimentali e di queste esperienze negli individui sani ci portano a dover considerare, in rapporto agli esami di laboratorio più sopra illustrati, le modificazioni che possono intervenire:

1) negli ili e nelle ombre astiformi che se ne dipartono a fascio in

zone determinate per sfioccarsi a ventaglio e irradiarsi nei diversi lobi polmonari (circolazione arteriosa polmonare);

2) nel disegno sottile areolare;

3) nelle ombre, pure astiformi, in sede specialmente alle regioni medie dei due toraci, caratterizzate da biforcazioni dicotomiche (circolazione venosa polmonare).

Inoltre abbiamo dovuto prendere in considerazione le modificazioni a focolaio delle due circolazioni polmonari, e le variazioni di trasparenza dei campi polmonari in toto, o di singole regioni; di più la nettezza di visione delle singole immagini bronchiali, sempre in rapporto con modificazioni circolatorie. Abbiamo infine dovuto occuparci dell'immagine dell'unico grosso vaso venoso della grande circolazione visibile ai Raggi X (vena azygos) il calibro del quale, come abbiamo dimostrato in un nostro recente lavoro, è in stretto rapporto con le variazioni della pressione venosa d'origine centrale, e quindi con lo stato di attività del cuore destro.

Sindrome radiologica arteriosa polmonare.

Come è stato accennato più sopra, la totalità degli AA. riconosce che le due immagini a virgola rovesciata le quali sul radiogramma del torace formano le così dette ombre ilari (di natura vascolare) sono dovute esclusivamente ai due rami dell'arteria polmonare. Fra i suddetti AA. poi, coloro i quali ammettono che alla formazione del disegno polmonare concorrono anche le vene, sono d'accordo nel considerare che i più grossi rami arteriosi originantisi dalle due polmonari si partono a ciuffi da 5 punti bene stabiliti. Questi sono, a sinistra il ginocchio superiore e l'estremità superiore della immagine a virgola; a destra, pure il ginocchio superiore e l'estremità inferiore e un punto situato tra questi due, ma più vicino al secondo che al primo. Da questi punti, le varie immagini vascolari si ramificano a ventaglio per raggiungere i diversi lobi polmonari (2 a sinistra, 3 a destra).

L'accentuazione di questa porzione del disegno polmonare si manifesta attraverso:

1) un aumento in ampiezza delle singole immagini vascolari, comprese quelle dovute a vasi presi di infilata;

2) un aumento della loro densità e quindi della loro opacità;

3) un aumento di uniformità nel loro aspetto.

Questo ultimo dato si riferisce specialmente al fatto che, per l'aumento in opacità di singoli vasi, viene a diminuire, o perfino anche ad essere impedito, quello spezzettamento delle immagini radiologiche che si genera all'incrocio di una stria trasparente (bronchiale) con una stria opaca (vasale).

Specialmente all'ilo, le arterie possono essere capaci di una tale opacità, da impedire anche la visione dei grossi bronchi che le incrociano. In genere invece, si riesce ad intravedere il grosso bronco inferiore di destra (che, decorrendo parallelamente all'arteria, non si viene quasi mai a sovrapporre all'ombra di questa) quando però non sia nascosto dalla immagine cardiaca dilatata. In definitiva quindi, le ombre ilari si presentano grandi, ectasiche allungate compatte, a limiti piuttosto netti; da queste si dipartono, a ciuffo dai punti di emergenza dei grossi vasi arteriosi quali più sopra abbiamo descritto, immagini vasali pure grosse ed opache ma non numerose; a queste, si intercalano ombrette rotondeggianti od ovalari pure ectasiche ed a densità aumentata (vasi presi d'infilata). Molto povera di vasi invece appare la

regione polmonare che corrisponde alla porzione media dell'ilo, specialmente a sinistra. I bronchi si seguono con una certa nettezza, caratterizzata da una stria trasparente affiancata da altre due righe più sottili opache. Le loro immagini però si interrompono bruscamente all'incrocio con le ombre vascolari. I campi polmonari in generale sono bene trasparenti e su di essi spiccano nettamente le immagini vasali più opache. Questo quadro, si comprende, non viene mai osservato completamente isolato; ad esso si sovrappongono il più delle volte altri quadri per dare quel complesso, pur vario, che va normalmente classificato sotto il nome di « segni radiologici della stasi polmonare ». Come si vede questo quadro è molto simile a quello definito da Laubry, Chaperon e Thomas come caratteristico della ipertensione polmonare. Questi AA. infatti così lo descrivono: aumento notevole delle ombre ilari sopratutto visibili a destra, con presenza di numerose strie vascolari partenti dalla massa ilare centrale e irradiantisi in alto e in basso nei campi polmonari chiari: a volte anche accentuazione della porzione dell'arco medio sinistro del cuore corrispondente alla polmonare e netta danza ilare descritta da Pezzi, Savini e Schwartz. Però, se ben si consideri, questo quadro che rappresenta un aspetto polmonare ben definito e appariscente (al quale gli AA. suddetti hanno creduto di dover dare un significato così preciso) non si può non ravvicinare a tutti quei quadri intermedi che ugualmente mostrano un rinforzo delle immagini ilari e delle ombre astiformi di origine arteriosa con mantenuta trasparenza dei campi polmonari. Per essere più precisi, diremo che esiste tutta una sfumatura di quadri radiologici, appartenenti anche a malati di affezioni non strettamente circolatorie, i quali vanno da un aspetto perfettamente normale a quello descritto dai suddetti AA. francesi. Ora se consideriamo che le immagini del disegno polmonare d'origine arteriosa debbono in massima parte la loro opacità al volume e alle peculiarità della colonna sanguigna in essi circolante e in minima parte allo spessore delle pareti vasali, quando queste non siano patologicamente alterate (o, secondo Assmann addirittura calcificate); che inoltre le modalità di circolazione in dette arterie risentono notevolmente le variazioni funzionali del V. D., non sarà difficile ammettere che fra modificazioni di tali immagini radiologiche e stato funzionale del V. D. possa e deva esistere una stretta dipendenza.

La dimostrazione però di questa interdipendenza non è praticamente facile. Innanzi tutto perchè l'esame funzionale del V. D. riesce nella maggioranza dei casi difficile e di scarso e impreciso risultato: ad esso infatti poco ci illuminano i comuni esami clinici, e così pure quelli di laboratorio, ivi compresi i metodi più delicati e più moderni, quali ad es. quelli basati sullo studio dei gas del sangue, della velocità di circolazione, della gittata sistolica, ecc. Nemmeno dal punto di vista radiologico il problema è facilmente abbordabile.

Infatti la parete anteriore del ventricolo destro non è esaminabile con sufficiente esattezza nelle proiezioni oblique e laterali; in postero-anteriore vi si sovrappongono l'ombra delle orecchiette e del ventricolo sinistro. Solo in particolari evenienze il ventricolo destro raggiunge i margini visibili dell'ombra cardiaca. Sarebbe più facile giudicarne un eventuale ingrandimento se si potesse considerare il limite inferiore dell'ombra mediana del torace; l'osservazione è qui però resa difficile dalla sovrapposizione del diaframma e di tutte le formazioni poco trasparenti dell'addome sottostante, mentre le

condizioni dei cardiopazienti controindicano l'uso di particolari artifici di tecnica p. e. il pneumoperitoneo. Quindi soltanto nel caso in cui il ventricolo destro, notevolmente dilatato, soverchi in grandezza o l'orecchietta D. o il ventricolo S. e quindi, o provochi la comparsa di una terza curva suppletiva alla porzione inferiore del margine destro del cuore, o generi un evidente innalzamento della punta cardiaca, noi potremo determinare radiologicamente la sua ampiezza in rapporto alle altre sezioni del cuore. In molti casi però, come abbiamo noi stessi proposto, precisi risultati ci può dare, a questo proposito, lo studio delle pulsazioni alla terza curva del margine sinistro dell'ombra cardiaca. Noi sappiamo infatti che, mentre la pulsazione del ventricolo S. è concentrica e quindi bene apprezzabile contemporaneamente nelle varie direzioni, le pulsazioni del ventricolo D. si svolgono prevalentemente nel senso antero posteriore e quindi nella stessa direzione del fascio dei raggi che noi usiamo durante l'assunzione del comune radiogramma del torace; di conseguenza, allo schermo radiologico in proiezione postero-anteriore, non è possibile apprezzare la pulsazione della punta cardiaca quando essa, come ad es. nei mitralici, per ingrandimento del ventricolo D., venga ad esser formata prevalentemente da questo ventricolo. L'assenza di pulsazioni, dalla punta, risalirà più o meno in alto lungo il margine della terza curva a seconda e proporzionalmente al prevalere del ventricolo D. sul S. nella costituzione di questo margine. Anche sul radiogramma in questi casi, qualora si adoperino pose di esposizione non rapidissime fino a 1 o 2/10 di secondo, si riesce facilmente a distinguere il punto dove si esaurisce la pulsazione indicante la presenza del ventricolo S.: esso è caratterizzato dall'arresto di una certa sfumatura di contorno della terza curva sinistra.

Giovandoci di questi numerosi artifici di tecnica noi abbiamo cercato di stabilire se: in ogni caso di dilatazione del ventricolo D., esistesse costantemente un'accentuazione proporzionale delle immagini dell'ilo e dei ciuffi vascolari, che da questo si dipartono secondo le modalità descritte. Lo studio di tale problema però incontra in pratica delle difficoltà inerenti a numerosi coefficienti che possono facilmente trarre in notevoli errori di giudizio; la grandezza del torace, lo spessore delle parti molli, lo stato di aereazione polmonare, la profondità dell'inspirazione durante l'esecuzione del radiogramma possono infatti giocare influenze notevoli sull'aspetto di queste particolari formazioni. Tali difficoltà si attenuano quando è possibile il confronto di due radiogrammi dello stesso individuo presi in diversi momenti nel decorso della malattia; a questi casi nei quali erano possibili giudizii comparativi abbiamo dato sopratutto importanza nelle nostre valutazioni. Dallo studio di numerosissimi casi (circa 300) di cardio-pazienti non è stato però possibile mettere in evidenza una completa e parallela intradipendenza fra i fenomeni in questione; non sempre a una dilatazione del ventricolo D. corrisponde una modificazione delle figure degli ili e delle maggiori immagini arteriose. Neppure si è potuto mettere in rapporto l'aumento del disegno arterioso polmonare, col reperto clinico di stasi polmonare: reperti, alle basi polmonari, di rantolini minimi, uguali, inspiratorii nei primi atti del respiro si possono presentare, indifferentemente, in casi presentanti, o no, aumento del disegno polmonare arterioso. Così pure esistono casi di aumentato disegno polmonare arterioso senza il minimo segno clinico, anche iniziale, di stasi polmonare.

Diamo qualche esempio:

B. Elena, di anni 22, affetta da stenosi mitralica prevalente, di origine endocarditica, in istato di compenso. Subbiettivamente, accusa soltanto lieve dispnea alle fatiche prolungate. Clinicamente, allo apparato circolatorio, reperto tipico del vizio mitralico. Al torace non segni di stasi polmonare, neppure alle basi. Pressione art.: 110/70; pressione ven.: 20. Deficit arterioso di ossigeno: 9 %.

Radiologicamente, ombra cardiaca non molto ingrandita con 2ª curva sinistra molto accentuata, 3ª curva poco ampia; punta leggermente rialzata, non pulsante (prevalenza del V. D.). Non debordamento a destra.

Il quadro della circolazione polmonare dà: ili di ampiezza scarsa, non uniformi; ottima visibilità delle immagini trasparenti (bronchiali) e di quelle più intense (vasi presi d'infilata). Figure vasali arteriose piuttosto sottili e d'opacità scarsa, a contorni nettissimi. Bene sviluppato il disegno venoso, apprezzabile nelle regioni medie del torace. Molto sviluppato il disegno aereolare; normale la trasparenza dei due emitoraci (v. fig. 3).

Concludendo: da un lato, dilatazione modica del ventricolo destro con ipertensione venosa senza fatti di stasi polmonari e discreto deficit arterioso di ossigeno: dall'altro, ilo e trama polmonare arteriosa perfettamente normali, se non addirittura meno accentuati del normale.

P. Maria, anni 24: stenosi mitralica prevalente di origine endocarditica, in istato di compenso labile. Nessun disturbo subbiettivo, scarsa dispnea da sforzo.

Clinicamente, tipico reperto da vizio mitralico, all'esame dell'apparato circolatorio. Nulla al torace; non segni, anche minimi, di stasi polmonare basilare.

Radiologicamente, cuore ingrandito, con notevole aumento della seconda curva sinistra. Anche la terza è più accentuata. Punta rialzata, non pulsante. La pulsazione lungo il margine sinistro del cuore si arresta circa al terzo inferiore del terzo arco (prevalenza del V. D.). Scarso debordamento a destra. Pressione venosa: 18; deficit arterioso di O_2: 14,31 %; pletora venosa: nel sangue venoso, emazie di 1.000.000 superanti il tasso del sangue arterioso. Campi polmonari trasparenti; ili piuttosto ampii, ad opacità intensa, scarsamente visibili le strie chiare dei grossi bronchi; notevoli opacità e sviluppo delle figure vascolari arteriose; accentuate, ma in minor grado, le immagini riferibili a vene polmonari. Disegno areolare evidente (v. fig. 4).

Questo caso, perfettamente analogo al precedente dal punto di vista dell'esame clinico, presentante cioè modica dilatazione del V. D., ipertensione venosa, modico deficit arterioso di ossigeno, assenza assoluta di segni clinici di stasi polmonare, presenta, a differenza del precedente, un ilo e una trama arteriosa notevolmente accentuati.

La constatazione di questi due casi di stenosi della mitrale in stato di compenso, tanto vicini per condizioni funzionali e per sintomatologia clinica, e separati invece da tanta diversità di disegno polmonare di origine arteriosa, ci ha spinto ad approfondire le nostre ricerche attraverso i più moderni metodi di indagine, e precisamente a ricercare se la diversità di reperto radiologico polmonare non vedesse la sua origine in particolari stati funzionali del piccolo circolo, determinati da variazioni nel comportamento funzionale degli organi periferici « di deposito ».

Uno dei meccanismi di compenso più interessanti che le ricerche più moderne sulla fisiopatologia della circolazione hanno potuto mettere in evidenza è rappresentato dalla funzione dei così detti organi di depositi i quali hanno la capacità e la funzione di deviare dal circolo, all'occorrenza, una determinata porzione della massa sanguigna circolante alleviandone così la circolazione centrale. Oltre ai veri e propri organi di deposito nel senso classico della parola, tipo milza, una funzione particolare, in pratica, del tutto analoga, a questa, viene esercitata anche dai territori circolatori della cute,

del sottocutaneo, dei muscoli, i quali, se pur non costituiscono dei veri organi di deposito, rappresentano dei territori nei quali la circolazione può effettuarsi con velocità diverse, sopratutto per mezzo di meccanismi agenti localmente sulla funzione dei capillari. Rallentamenti di circolazione alla periferia rappresentano pure essi sistemi di derivazione di massa sanguigna, la cui mobilizzazione, all'occorrenza, può intervenire rapidamente attraverso il ripristino di una velocità accelerata, con meccanismo sopratutto capillare. Esempio chiaro, le sindromi di edema polmonare acuto e di asma cardiaco, nelle quali l'aumentata velocità di circolazione periferica si manifesta attraverso un maggiore afflusso di sangue verso il cuore, dalla periferia, onde lo stabilirsi di ipertensione venosa d'origine periferica con penetrazione nella vena della pulsazione arteriosa, per mancato freno capillare o precapillare: polso venoso penetrante, evidente dalla pulsazione del menisco del manometro ad acqua, messo in comunicazione con la vena attraverso un ago-cannula (Eppinger).

Poniamo ora il caso che un circolo abbia raggiunto il suo compenso attraverso un rallentamento circolatorio alla periferia, il quale da un lato lo solleva di una parte della massa circolante, se non in modo permanente, almeno nell'unità di tempo; dall'altro migliora il ricambio intimo dei tessuti periferici, i quali non risentono i danni della deficiente circolazione, in quanto il sangue, essendo rallentato il circolo, può rimanere più lungamente a contatto coi tessuti e cedere più completamente il suo ossigeno, saturando più completamente le sue valenze di anidride carbonica (aumentata utilizzazione periferica). Se il delicato equilibrio di questo compenso viene, per una condizione qualsiasi, a rompersi, e alla periferia la circolazione aumenta improvvisamente di velocità, la grossa massa di sangue così mobilizzata viene a scaricarsi improvvisamente sul cuore D. aggredendone le possibilità di compenso e di riserva; in caso di labilità del cuore, il circolo polmonare viene ad entrare in sofferenza; vi si stabilisce una ipertensione arteriosa più o meno grave, onde un aumento della colonna sanguigna contenuta in ogni singolo vaso (iperemia attiva) e, radiologicamente una maggiore evidenza (opacità ed ectasia) delle immagini riferibili ai vasi arteriosi. Se il cuore D. non è capace di compensare questa alterazione funzionale, può, attraverso questo meccanismo, scatenarsi un attacco di asma cardiaco o di edema polmonare acuto.

Da questi fatti sorge il problema, se, per caso, nella interpretazione dei reperti radiologici oggetto del nostro studio, non possa aver importanza il considerare, oltre alle condizioni di attività del V. D., anche l'efficienza funzionale degli organi periferici di deposito: nell'eventualità che le modificazioni radiologiche in parola rappresentino veramente le arterie polmonari rese più opache e più ectasiche dalla ipertensione del piccolo circolo, originata da una incapacità del cuore destro a compensare una deficiente o addirittura mancante funzione di derivazione da parte degli organi periferici di deposito.

Lo stato funzionale degli organi di deposito rappresentati dalla circolazione sottocutanea e muscolare può essere determinato, con una certa approssimazione, attraverso lo studio dei gas del sangue, e precisamente calcolando la utilizzazione periferica dell'O_2 e la differenza artero-venosa di CO_2; un aumento di questi due coefficienti, e precisamente un aumento dell'utilizzazione periferica dell'O_2 e della differenza artero-venosa di CO_2 (quest'ultima solo nel caso che non sia dovuta a caduta del CO_2 arterioso ma solamente ad

aumento del CO_2 venoso) sta a dimostrare un rallentamento periferico della circolazione: il reperto contrario, un'accelerazione circolatoria periferica.

Data la facilità di calcolare anche in serie, la differenza artero-venosa di O_2 e di CO_2, ci siamo risolti di determinarli sistematicamente non solo in questi due casi, ma anche in ogni altro caso, nel quale i criterii clinici e i dati radiologici deponessero per l'esistenza di una dilatazione del V. D. Da queste ricerche, abbiamo potuto stabilire che, ogni qualvolta una dilatazione del V. D. non si accompagna a maggior evidenza del disegno polmonare di origine arteriosa, esiste un rallentamento notevole (di compenso) nella circolazione periferica del sistema generale, mentre la coincidenza dilatazione del V. D. e aumento del disegno polmonare di origine arteriosa si ha specialmente nei casi di accelerato circolo periferico.

Infatti, nei due casi in questione, lo studio della velocità di circolazione periferica, eseguito attraverso il coefficiente di utilizzazione di O_2, ha dato i seguenti risultati:

B. Elena, *con ili e trama arteriosa normali, circolo periferico rallentato*, per compenso (utilizzazione di O_2 70%).

P. Maria, *con ili e trama arteriosa aumentati, circolo periferico accelerato* (utilizzazione 26%).

Da questi dati, appare evidente l'importanza della funzione degli organi di deposito e del rallentamento periferico di circolazione come meccanismi di compenso e di difesa sopratutto del circolo polmonare. Il quale, non avendo a protezione meccanismi vasodilatatori proprii, in caso di ventricolo destro in scarsa efficienza, entra immediatamente in stato di congestione e di ipertensione arteriosa localizzata, se viene a mancare la protezione degli organi di depositi periferici, e la massa sanguigna, che dovrebbe venire derivata dalla periferia, venga improvvisamente lanciata, attraverso un'accelerata circolazione venosa, verso il cuore.

L'aumento degli ili e della trama polmonare di origine arteriosa è perciò l'espressione radiologica di uno squilibrio circolatorio di tale patogenesi e di natura congestizia (attiva) ipertensiva localizzata al sistema arterioso del piccolo circolo. Più evidente riprova di tale patogenesi si ha quando venga offerta la possibilità di osservare variazioni di velocità nella circolazione periferica in uno stesso malato a ventricolo destro funzionalmente instabile (dilatato) e si constatano così, parallelamente modificazioni di aspetto tanto degli ili quanto della trama arteriosa polmonare, come nel caso seguente.

C. R. Elena, di anni 32. Affetta da vizio composto della mitrale di origine endocarditica, in istato di compenso. Subbiettivamente la P. lamenta solo senso di palpitazione negli sforzi un po' prolungati Tipico reperto di vizio composto della mitrale, all'esame clinico del centro circolatorio. Cianosi marcata; rantolini da stasi, scomparenti subito dopo le prime inspirazioni, alle basi polmonari. Vennero eseguite due indagini radiologiche a distanza di pochi giorni. Il 29-12-1930 presentava: ombra cardiaca ingrandita, a tipica figura mitralica. Sicura prevalenza del V. D. sia per l'aspetto della punta rialzata, sia per quello della pulsazione al margine sinistro (assente nella porzione inferiore). A questi dati radiologici corrispondono una ipertensione venosa periferica (P. V.: 15) e la presenza di un deficit arterioso di O_2 del 7 %. Ai due campi polmonari si osserva: normale trasparenza; immagini ilari piuttosto ampie ed intense, specie la sinistra; non uniformi. Evidenti e nettissime le immagini trasparenti bronchiali e quelle più intensamente opache dovute a vasi presi d'infilata. Immagini arteriose del disegno polmonare accentuate per numero, ampiezza e densità. Discretamente evidente il disegno, tanto venoso quanto areolare (v. fig. 5).

Determinata la velocità di circolazione periferica, questa appare notevolmente diminuita avendosi un'utilizzazione periferica dell'O_2 del 68 %.

La P. viene allora sottoposta a trattamento digitalico; dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento (complessivamente 1 gr. di foglia di digitale titolata) insorgono i consueti disturbi da uno di noi, in collaborazione col dott. Pons, descritti; nausea, irrequietezza, insonnia, senso di malessere, palpitazione.

Si determina la pressione venosa: scesa a 13. L'esame dei gas del sangue dà il reperto comune di questo periodo: deficit arterioso di ossigeno sceso a 0; utilizzazione periferica dell'ossigeno scesa al 16 per cento (velocità di circolazione periferica notevolmente aumentata).

Il radiogramma non mostra notevoli modificazioni al centro circolatorio. I campi polmonari si presentano pure chiari.

Gli ili appaiono ancor più ampi e più opachi; presentano un aspetto uniforme, con scarsissima visibilità dei grossi bronchi. Anche le altre figure caratteristiche della circolazione polmonare arteriosa sono più appariscenti per numero, per densità, per estensione. Leggermente accentuate anche le immagini venose. Scomparsa ogni traccia di disegno areolare.

Si insiste nella digitalizzazione: i disturbi circolatori aumentano ulteriormente; la P. si fa dispnoica, agitata, con senso continuo di palpitazione. Dopo altri due giorni (digitale gr. 1,60) si sospende la digitalizzazione per l'insorgenza di emottisi modica, senza però che si stabiliscano i segni clinici di infarto. La p. v. è risalita a 17; il deficit di O_2 aumentato a 16, l'utilizzazione periferica mantenendosi bassissima sul 16 % (circolo periferico notevolmente accelerato).

Esame radiologico: cuore destro aumentato in confronto agli esami precedenti (innalzamento lieve della punta, aumento del D. T. D. e della zona puntale non animata da pulsazioni marginali). Accentuazione ulteriore dell'uniformità degli ili e del disegno arterioso, specie verso le basi; aumento del disegno areolare; qualche punteggiatura alla regione sottoapicale sinistra (emorragie); lieve accentuazione del disegno venoso (v. fig. 6).

Il caso esposto, nella successione dei radiogrammi eseguiti a pochi giorni di distanza in uno stesso individuo, dimostra nettamente il variare del reperto radiologico polmonare arterioso, in rapporto a modificazioni a tipo ipertensione arteriosa polmonare, richiamato da alterata funzione degli organi periferici di deposito, in un soggetto a cuore destro labile. Riprova evidente delle gravi alterazioni che un'intolleranza di digitale può produrre in un soggetto portatore di vizio cardiaco con circolo compensato attraverso un rallentamento della periferia, quando il farmaco, pur vincendo inizialmente l'alterazione funzionale polmonare (abolizione del deficit arterioso di O_2) mobilizza la massa sanguigna derivata alla periferia in modo non adeguato (eccessivo e troppo rapido) alla scarsa possibilità di reazione del cuore, e specialmente del cuore destro. Dimostrazione evidente inoltre della interdipendenza fra ipertensione arteriosa polmonare (da aumentato afflusso sanguigno al polmone non compensato causa la mancanza di apparato vasodilatatore nel circolo polmonare) e aumento degli ili e della trama polmonare di origine arteriosa.

Non è però tale comportamento esclusivo dei cardiopazienti.

Anche nel caso di malati di asma bronchiale, lo scatenarsi dell'accesso si accompagna sempre a modificazioni delle modalità di circolazione periferica (velocità) e conseguentemente, a modificazioni dell'ilo e della trama polmonare arteriosa, radiologicamente visibili.

C. Domenico, a. 42, affetto da asma bronchiale con accessi quasi quotidiani da circa 6 anni. Viene ricoverato in Clinica il 28 giugno 1931, con esame obbiettivo caratteristico ed evidenza di un classico reperto di enfisema polmonare, sul quale ogni accesso dispnoico incide transitoriamente i caratteri semeiologici del broncospasmo; cristalli di Charcot-Leyden e spirali di Curschmann presenti nello sputo; eosinofilia del sangue; cutireazioni alla Walker negative. Riportiamo due reperti eseguiti a distanza di 10 giorni fra loro, però in condizioni di malattia completamente diversi.

Il primo reperto del 29 giugno 1931 si riferisce ad uno stato asmatico continuo che tormenta il P. da circa 24 ore, col tipico reperto broncospastico polmonare. All'esame ra-

diologico, il torace appare ampio, iperilluminato alle basi; cupole diaframmatiche spianate, poco mobili. Cuore piuttosto lungo, ruotato, medianizzato. Non vere caratteristiche deformazioni. Prevalenza del V. D. per l'aspetto della punta arrotondata e rialzata e il carattere della pulsazione. Ili ampi, opachi, a contorni netti, abbastanza omogenei (visibile solo il bronco inferiore di destra): notevolmente ricco, grossolano e denso il disegno vascolare di origine arteriosa. Scarse figure sicuramente riferibili a vene. Disegno areolare abbastanza bene apprezzabile. Pressione venosa 18,5, di origine periferica, senza aumento della v. azygos e con presenza di polso venoso penetrante. Deficit arterioso di O_2: 4,14 %. Utilizzazione periferica dell'O: 11 % (velocità di circolazione notevolmente aumentata) (v. fig. 7).

Il giorno 10 luglio 1931 il P. viene riesaminato in condizioni generali notevolmente migliorate, non durante un accesso asmatico; clinicamente, permangono i segni dell'enfisema polmonare, essendo assente ogni fenomeno broncospastico. Radiologicamente, cuore diminuito nel D. T. D.; punta meno rialzata, a pulsazione più estesa lungo il margine (V D., in confronto all'esame precedente, diminuito di volume). Trasparenza generale del torace, aumentata. Ilo opaco, netto, ma più frastagliato e meno omogeneo, per maggiore visibilità di numerosissime immagini dei grossi bronchi. Disegno arterioso evidente e grossolano, ma meno ricco ed esteso che nel precedente radiogramma. Normale il venoso. Notevolmente aumentato il fine disegno areolare. P. v. 10, senza polso venoso penetrante. Deficit arterioso di O_2: 12,53. Utilizzazione periferica: 43 (velocità di circolazione rientrata nel limite della norma) (v. fig. 8).

Analogo comportamento si è osservato nel paz. P. Domenico, pur esso degente in Clinica per asma bronchiale, il cui inizio risaliva a circa 3 anni, senza che le diverse indagini potessero stabilirne le origini. Quadro clinico e di laboratorio completo.

Obbiettivamente, non segni di enfisema polmonare cronico: in attacco le classiche note del broncospasmo. Fu esaminato in attacco e fuori attacco, con le seguenti variazioni:

	In attacco	Fuori attacco
CO_2 del sangue arterioso	30,3 %	47,7 %
CO_2 del sangue venoso	54,18 %	53,30 %
Deficit di O_2	0 %	6 %
Utilizzazione periferica	36 %	67 %
Pressione venosa	18 (polso venoso penetrante)	9 (non polso venoso penetrante)
Indagine radiologica	Torace allungato a tipo enfisematico, con iperilluminazione delle basi, cupole spianate, abbassate, poco mobili. Cuore lungo, leggermente ingrandito (D. L. 14,2), con prevalenza del V D. (forma, tipo di pulsazione) e leggera della 2ª curva sin.; non deborda a destra; aorta normale; azygos piccola (DT mm. 4). Ili molto ampi, di opacità notevole, grossi, netti e piuttosto uniformi, con diminuita visibilità delle strie chiare dei grossi bronchi. Disegno arterioso notevolmente accentuato, con figure vasali ectasiche e notevolmente opache. Scarse immagini sicuramente riferibili a vene. (V. fig. 9).	Forma e aspetto dei campi polmonari eguale. Cuore leggermente più piccolo del normale (D. L. 13,8); non prevalenza del V. D.; non accentuazione della 2ª curva, non deborda a destra. Azygos ancor più piccola (DT mm. 3. Ili meno ampi, meno intensi, e sopratutto non uniformi, con buona visibilità delle immagini chiare bronchiali e delle ombre da vasi presi di infilita. Disegno arterioso molto meno ricco, e composto da figure piuttosto sottili e poco opache: scarsissime le immagini riferibili a vene. (V. fig. 10).

Anche in forme di emopatie, senza interessamento diretto nè dell'apparato respiratorio, nè dell'apparato circolatorio, modificazioni della circolazione periferica e dell'attività cardiaca inducono analoghe modificazioni della trama polmonare, di origine arteriosa.

Esempio i casi di anemia perniciosa progressiva, di cui riportiamo uno tipico.

P. Flavio, di a. 34, affetto da una forma grave di anemia perniciosa tipo Biermer, con tipico reperto clinico (stato di insufficienza circolatoria latente, achilia, assenza di disturbi nervosi) ed ematologico (anemia grave, ipercromica, senza segni di rigenerazione con megaloblastosi).

Dalla numerosa serie di radiogrammi eseguiti a questo P. scegliamo due, fatti a distanza di circa 5 settimane, i quali presentano delle caratteristiche differenze.

Il 1° esame (24 novembre 1932) corrisponde a un momento di completa attività della malattia. Il torace presenta una normale trasparenza. Il cuore è notevolmente ingrandito in tutti i diametri, però non presenta modificazioni della sua immagine, caratteristiche per prevalenza di alcuna sezione. Pulsazione superficiale, ma bene evidente, e normale per estensione. L'aspetto della circolazione polmonare è caratterizzato da evidente maggiore espansione e densità delle ombre ilari, e da un disegno arterioso, se non molto grossolano e opaco, molto più ricco di immagini del comune. Modica invece la compartecipazione delle figure riferibili a vene. Scarso disegno areolare (v. fig. 11).

Il 2° esame è stato eseguito il 30 dicembre successivo, in un periodo di notevole miglioramento da epatoterapia. L'esame radiologico dimostra una trasparenza dei campi polmonari analoga al precedente. Il cuore presenta diametri molto ridotti, poco più dei normali, con lieve prevalenza del V. D. (punta non pulsante, ipertensione venosa 13,5). Il disegno polmonare, salvo una deficiente opacità delle singole figure, si può considerare come normale, se si eccettui una modica espansione dell'ilo sinistro (v. fig. 12).

Fra il 1° e il 2° esame, si sono verificate le seguenti variazioni, in seguito alla epatoterapia, confermanti il notevole miglioramento del P.:

	24 novembre	30 dicembre
Deficit arterioso di O_2	18 %	11 %
Utilizzazione periferica	17 %	40 %
P. v.	18 (polso penetrante)	13,5
Emazie	1.820.000	2.600.000
Valore globulare	1,20	0,80
Indice volumetrico	1,17	0,70

Il caso soprariportato mette in evidenza i seguenti dati di particolare interesse:

a) lo stato di insufficienza circolatoria latente che caratterizza ogni caso di anemia perniciosa progressiva (dilatazione cardiaca, ipertensione venosa, deficit arterioso di O_2), fatti sui quali uno di noi ha recentemente portato l'attenzione, e che migliorano notevolmente, senza però venir completamente dominati, per effetto della epatoterapia;

b) il particolare meccanismo di compenso, che, in tale deficienza di circolo e di emoglobina, la circolazione periferica instaura: nei casi di notevolissima riduzione di numero delle emazie, accelerando il circolo periferico, mobilitando cioè in circolo tutta la massa sanguigna disponibile, in modo da farla circolare più rapidamente: non appena raggiunto un numero sufficiente di emazie, rallentando la periferia sì da aumentare il tempo di contatto del sangue con i tessuti e quindi la utilizzazione dell'O_2 per parte di essi.

Questo meccanismo ultimo di compenso serve anche per molti vizii cardiaci, e non solo per forme mitraliche, ma anche, talora, per vizii aortici. Diamo un esempio.

S. Benedetta, di a. 23, affetta da vizio combinato di origine endocarditica (insufficienza e stenosi della mitrale, insufficienza delle valvole aortiche), in stato di compenso, con reperto clinico caratteristico a carico dell'apparato circolatorio. Assenza di fatti di stasi apprezzabili alle basi polmonari.

Radiologicamente, immagine cardiaca ingrandita per aumento della 2ª e della 3ª curva di sin. La punta è arrotondata, ma rialzata e non pulsante. Evidente debordamento a D. (aumento notevole del V. D.). P. v. 21. L'aspetto della circolazione arteriosa polmonare è caratterizzato da ombre ilari piuttosto espanse, ma non uniformi e per gran parte nascoste dall'immagine del cuore. Immagini astiformi arteriose opache, abbastanza ectasiche, a contorni netti; piuttosto grandi le ombrette rotonde e ovalari da vasi presi di infilata. Scarse immagini venose. Disegno areolare di aspetto normale (v fig. 13).

Le indagini di laboratorio hanno dato: pletora venosa: non deficit di O_2: scarsa velocità di circolazione periferica (utilizzazione periferica: 52 %).

Le maggiori e più tipiche modificazioni dell'ilo e del disegno polmonare arterioso si osservano però nell'asma cardiaco e sopratutto nell'edema polmonare acuto, dove le modificazioni del circolo periferico assumono la maggiore importanza e la più grave imponenza, come quella che da alcuni AA. (Eppinger) e dalla nostra scuola sono considerate della massima importanza per la patogenesi degli accessi.

De M. Franco, a. 32, affetto da lues, aortite, insufficienza delle valvole aortiche: fatti di coronarite luetica, con tipico quadro elettrocardiografico; stato di grave scompenso (diagnosi anatomica confermata all'autopsia).

Dei due radiogrammi riportati alle figg. 14 e 15, il 1º è stato eseguito il 15 ottobre 1932 a P. in stato di modico scompenso, con lieve dispnea da sforzo, senza edemi, e senza trasudazioni cavitarie. Mostra un cuore notevolmente ingrandito, debordante a D., ma specialmente con la 3ª curva sin. molto alta e convessa; mentre la 2ª curva appare piuttosto spianata e spinta in alto. La punta si presenta piuttosto rialzata e non animata da pulsazioni in proiezione postero anteriore.

La pulsazione si osserva invece, ma piuttosto tenue superficiale, nella metà superiore della terza curva sinistra. I diametri cardiaci sono L 18,8, dms 14, dmd 5,2 (netta prevalenza dei diametri trasversi). A carico dei grossi vasi sopracardiaci, cava ampia, azigos grande (pv. 19), aorta leggermente ingrandita.

All'esame della circolazione polmonare si osservano ili ampi ma non molto densi a limiti ben definiti; evidente accentuazione del disegno polmonare sia per quello riferibile alle arterie, sia per quanto si riferisce alle vene; modica accentuazione del disegno areolare; buona nettezza dei contorni di ogni singola immagine.

Il malato il giorno 10-11-1932 viene colpito da un attacco di edema polmonare acuto che si riesce a dominare mediante i comuni soccorsi.

Qualche ora dopo, il termine d'attacco, si ripete l'indagine radiologica.

Il cuore non si mostra nè ingrandito nè modificato di aspetto. Le variazioni invece della circolazione polmonare sono notevoli. Gli ili appaiono più grossi, più opachi, più compatti; le ombre astiformi di natura arteriosa più dense; accentuazione notevole di tutto il disegno riferibile alla circolazione venosa.

Reperti di laboratorio

	15 ottobre 1932	10 novembre 1932
Deficit arterioso di O_2	3 %	6 %
Utilizzazione periferica	69 %	25 %
Emazie nel sangue arterioso	1.366.000	1.506.000
Emazie nel sangue venoso	1.699.000	1.603.000

Come uno di noi ha messo in evidenza, l'attacco di edema polmonare acuto si accompagna a mobilizzazione improvvisa di massa sanguigna periferica, a ingorgo improvviso del territorio arterioso polmonare, non difeso da apparati vasodilatatori, fatti questi che oggi le presenti indagini radiologiche confermano e mettono in chiara evidenza. Non si accompagna (contrariamente a quanto classicamente si affermava) come la nostra scuola ha sostenuto, a

dilatazione del V. S. (questo può dilatarsi come conseguenza in un momento successivo), mentre i segni radiologici parlano per una dilatazione modica del V. D.

***

La sindrome radiologica di prevalenza arteriosa polmonare è rappresentata adunque da aumento di ampiezza, di opacità e di compattezza dell'ilo, e di visualizzazione, grossezza e densità delle ombre astiformi originanti dalle due corna dell'ilo: è accompagnata costantemente da aumento di volume, sia pure transitorio, del V. D.: può presentare una gamma notevole di sfumature e assommarsi ad altre sindromi che verremo successivamente descrivendo, ma alle quali non è per necessità legata. Può decorrere con una sintomatologia clinica praticamente negativa, accompagnare o no uno scompenso di circolo, mentre non tutti i casi di dilatazione del V. D. sono da essa per necessità accompagnati. Può rivelarsi anche in sindromi non perfettamente circolatorie (asma bronchiale, anemia perniciosa progressiva). È costantemente legato a un disturbo della circolazione arteriosa polmonare, e precisamente a un ingorgo di esso, per aumento regionale di massa circolante, nella massima parte dei casi dovuto a mancato compenso da parte dei territorii periferici del grande circolo. È caratteristica dell'asma cardiaco e dell'edema polmonare acuto.

Non è necessariamente legata a uno scompenso di circolo, in quanto può intervenire, con analogo meccanismo, anche nel soggetto normale, p. e. negli atleti sotto lo sforzo violento e improvviso della velocità. Ne abbiamo infatti osservato la comparsa in atleti velocisti, al traguardo di una corsa di 100 metri, mentre essa negli stessi individui è mancata al traguardo di una corsa di mezzo fondo (1500 m.).

Ricerche tutt'ora inedite hanno dimostrato negli atleti allenati una maggiore utilizzazione periferica dell'ossigeno, per un rallentamento circolatorio nei territori sottocutaneo e muscolare. Questa maggiore utilizzazione si accentua nello allenamento raggiungendo il massimo in coincidenza del massimo grado di allenamento. L'utilizzazione si modifica notevolmente nell'esercizio. Un esercizio a tipo generale, come la corsa, mobilizza rapidamente le masse sanguigne periferiche circolanti a bassa velocità. Nella corsa di 100 metri la dilatazione del V. D. da un lato e l'ipertensione venosa a tipo centrale dall'altro denotano una incapacità al compenso di fronte alla aggressione da parte della massa sanguigna mobilizzata; onde i fenomeni gravi disponici che seguono l'esercizio e il grave stato di intossicazione carbonica.

La sofferenza del circolo polmonare di fronte a questo squilibrio circolatorio viene espressa dall'aumentato disegno arterioso. Nella corsa di mezzo fondo il circolo ha tempo di adattarsi allo squilibrio funzionale; non si osservano infatti nè dilatazioni del V. D. nè aumento della vena azygos, nè ipertensione venosa. L'aumento della massa circolante trova adattamento nella validità del cuore il quale ha il tempo di svolgere al completo tutti i suoi meccanismi di compenso. Il circolo arterioso polmonare non è in sofferenza e di ciò è espressione la mancata accentuazione del disegno arterioso polmonare.

La sindrome va distinta dagli aumenti di trama polmonare arteriosa da arterite o da arteriosclerosi del piccolo circolo e dall'aumento del disegno polmonare per iperemia attiva descritto da V. Maragliano nel polmone controlaterale a un pneumotorace.

Per la diagnosi differenziale con quest'ultima eventualità ci rimettiamo alla magistrale descrizione del Prof. Maragliano.

Quanto alla diagnosi differenziale con le lesioni arteritiche o arteriosclerotiche dei rami della a. polmonare, un caso può agevolare la nostra esposizione.

G. Arpad, di a. 30, affetto da endocardite lenta, in soggetto portatore di vizio composto della mitrale e insufficienza delle valvole aortiche. Arterite di numerosi rami della polmonare da streptococco viridans (conferma autoptica): deformazioni elettrocardiografiche tipiche per alterazioni miocardiche di origine arteriosa (arteritica).

Clinicamente, la forma si distingueva per il ripetersi di numerose minime emottisi.

All'indagine radiologica, il cuore appare notevolmente ingrandito in tutti i diametri. Al margine sinistro, la 3ª curva è notevolmente ampia e convessa: debordante e convessa anche la 2ª curva di destra, in modo che l'ombra mediana del torace si avvicina così all'aspetto di fiasco. (La grandezza dell'immagine radiografica è maggiore della reale area del centro circolatorio, per il fatto che le condizioni del P. non hanno permesso la teleradiografia in piedi). Il cuore ha aspetto di grave scompenso. Ampio il fascio sopracardiaco. Nei campi polmonari, trasparenza discreta con nettezza dei contorni. Ombre ilari non apprezzabili, nascoste dal cuore. Disegno polmonare notevolmente irregolare. A sinistra, specialmente evidente un ciuffo di immagini vasali notevolmente ectasiche, opache, tortuose, a calibro non regolare, bernoccoluto, che dall'ilo si portano verso l'alto. A D. invece, disegno ricco di strie astiformi e ombrette rotondeggianti, di calibro inferiore. Evidenti figure vasali di modico calibro, a carattere arterioso, e anche venose. Molto accentuato il disegno areolare (v. fig. 17).

Questo quadro radiologico si differenzia dai precedenti per i seguenti caratteri:

1) per la notevole diversità d'aspetto a focolaio delle figure appartenenti alla circolazione arteriosa: nella sindrome arteriosa polmonare, l'aumento ha sempre carattere diffuso generalizzato;

2) per la notevole maggiore opacità, per la particolare ectasia e sopratutto per la irregolarità di calibro e la tortuosità delle ombre di origine sicuramente arteriosa.

Sindrome radiologica venosa polmonare.

Laubry, Chaperon e Thomas, come abbiamo già detto, oltre al quadro dell'ipertensione polmonare hanno creduto di poter distinguere la sindrome radiologica della stasi venosa polmonare.

Essa sarebbe caratterizzata da ombre ilari molto sviluppate, ma a contorni sfumati, disegnanti intorno all'ombra cardiaca, una massa trapezoide, ad ala di farfalla, immersa in un campo polmonare indeciso, grigiastro sul quale spesso, anche le costole appaiono poco distinguibili.

Per le nozioni anatomiche che siamo andati via via esponendo ed anche per le varie osservazioni cliniche bisogna riconoscere che in linea di massima questo quadro corrisponde a verità. L'accentuarsi del disegno venoso polmonare porta infatti ad un aumento notevole non solo del calibro e della densità, ma anche del numero dei vasi apprezzabili nelle regioni medie del torace. Sopratutto a D. la porzione inferiore del lobo superiore e la regione del lobo medio e a S. la base del lobo superiore appaiono notevolmente ricchi di vasi, sopratutto di media grossezza. Le immagini ilari non appaiono ben definite, come se si sovrapponessero loro altre immagini a decorso ortogonale che provocano, specialmente verso l'esterno, un lento attenuarsi delle intensità di ombra nell'ilo stesso. Questo, in tal modo, viene ad acquistare un aspetto frastagliato, senza che si possano apprezzare con evidente preci-

sione i punti descritti precedentemente come luoghi di emergenza dei fasci arteriosi.

Questo quadro, come abbiamo già accennato, corrisponde perfettamente alle immagini radiologiche della circolazione venosa polmonare (quale conosciamo dalle esperienze sui cadaveri), posta in maggiore evidenza da un processo patologico qualsiasi che vi aumenti notevolmente le quantità del sangue.

A questo quadro però gli AA. Francesi, per meglio definire la sintomatologia radiologica della stasi venosa polmonare, hanno creduto di aggiungere altri dati:

1) aspetto grigiastro dei campi polmonari, come se uniformemente velati;

2) scarsa nettezza delle immagini vascolari;

3) difficoltà di apprezzamento delle immagini bronchiali e perfino, in alcuni casi, cattiva visibilità delle costole come « immerse nella nebbia ».

Ora a noi sembra, per la osservazione di numerosi casi, che non sempre queste due sintomatologie si trovino riunite. Esistono casi infatti, nei quali il disegno polmonare dimostra una netta prevalenza delle immagini venose e gli ili si presentano grossi, tozzi, a contorni piuttosto sfumati, mentre invece i campi polmonari hanno luminosità quasi normale. Non si deve infatti confondere il sintoma radiologico « velatura uniforme » colla diminuita trasparenza generale che può apparire in radiogrammi eseguiti con tecniche meno perfette quali si usavano un tempo. L'uso delle pose brevissime e sopratutto della teleradiografia per l'esame del torace, ci ha permesso di constatare che spesso questa minor trasparenza è dovuta ad una vera sommazione di immagini diverse e quindi a diverso significato (ombre astiformi, disegno areolare, forme punteggiate, ombrette rotondeggianti ecc.).

Noi quindi crediamo opportuno di dover considerare questi due aspetti come due quadri diversi, tanto più che a ciascuno di essi possiamo dare un differente significato.

Le due fig. 16 e 18 rappresentano i radiogrammi di due soggetti in scompenso (Bravetto e Baiocco) con notevole sviluppo del disegno polmonare di origine venosa, prevalente su quello d'origine arteriosa. Le caratteristiche di questo aspetto della circolazione polmonare sono sopratutto l'aumento di numero (non l'ectasia) dei vasi apprezzabili e inoltre il particolare loro decorso, a direzione prevalentemente orizzontale od obliqua verso le regioni ilari ampie e poco definite. Anche la fig. 13, nella grande sottigliezza e povertà del disegno polmonare, mostra una evidente prevalenza della porzione venosa, sull'arteriosa. Appartiene all'ammalata B. Elena affetta da stenosi mitralica della quale abbiamo parlato precedentemente. Anche sotto questo riguardo è interessante mettere in relazione questa figura con quella successiva (n. 14) che appartiene all'altra ammalata di stenosi mitralica (P. Maria) già illustrata e che mostra però un disegno più acaccentuato, specialmente per quanto riguarda il sistema dell'arteria polmonare (che prevale sul venoso) per le cause già messe in evidenza.

L'accentuazione del disegno corrispondente al territorio delle vene polmonari, può logicamente essere messo in relazione con alterate modalità di circolazione nel campo delle vene polmonari. Queste alterazioni circolatorie possono esere date:

1) da deficiente scarico nell'orecchietta S. (vizi mitralici, blocco atrioventricolare ecc.);

2) da deficiente attività del V. S. (casi di scompenso in aortici);

3) da alterato calibro di una o più vene, per la maggior parte da com-

pressione estrinseca. In questi casi la accentuazione ha spesso il carattere a focolaio. Qualora l'orecchietta S. si mostri, ad es., talmente dilatata da esercitare una compressione sulla vena polmonare superiore S., questa accentuazione si manifesterà maggiore sopra il territorio di questa ultima vena (lobo polmonare sup. sin.): tale fatto è stato chiaramente messo in evidenza da Stark.

Qualora invece sia notevolmente ingrandita l'orecchietta D., questa esercita una uguale compressione sopra il tronco della vena polmonare superiore D. ed allora noi vediamo una particolare accentuazione del disegno venoso che noi abbiamo potuto osservare in tre casi di insufficienza della tricuspide (stasi prevalente del territorio della vena polmonare sup. D.).

Le fig. 19 e 20 mostrano l'aspetto di due radiogrammi eseguiti ad una donna (Giorgi) affetta da insufficienza della tricuspide, di origine endocarditica (diagnosi clinica controllata al tavolo anatomico). I due radiogrammi vennero eseguiti successivamente, il primo in inspirazione, il secondo in espirazione. Trascurando l'aspetto dell'ombra cardiaca e dei grossi vasi (diremo più innanzi della importanza, in questo caso, della particolare forma dell'ombra della vena azygos) appare evidente sopratutto la netta accentuazione del disegno polmonare venoso, manifestantesi specialmente alla base del lobo superiore destro.

Fra i due radiogrammi poi esistono notevoli differenze per quanto riguarda l'aspetto della circolazione polmonare. Tranne piccoli dettagli, il radiogramma eseguito in inspirazione mostra più densa e più ampia l'immagine dell'ilo sinistro, specialmente nella sua porzione media: mostra poi un maggior rinforzo del disegno alla base del lobo superiore destro, mentre il corno superiore dell'ilo D. appare mozzato da una linea netta. Questa scomparsa del corno superiore dell'ilo, era apprezzabile molto agevolmente anche allo schermo radiologico non appena la P. entrava in inspirazione. Ora, mentre, con tutta probabilità le modificazioni dei due primi gruppi di immagini (ilo sin., base lobo sup. D.) sono da riferirsi a formazioni venose, non si può non ammettere che il corno superiore dell'ilo D. non sia costituito da immagini arteriose, e perciò la temporanea periodica scomparsa della sua immagine allo schermo non può che riferirsi ad una compressione dei rami di questa arteria (il fascio delle arterie del lobo superiore D.) fra bronco epiarterioso e orecchietta destra dilatata. Altra spiegazione non ci sembra possibile, in quanto il reperto anatomo-patologico non mise in evidenza nessuna alterazione cui riferirsi.

Per la valutazione di questi sintomi radiologici in un primo tempo pensammo alle possibilità di una interdipendenza fra accentuazione del disegno polmonare venoso e diversità di tasso emocromocitometrico del sangue circolante nei diversi territori. Meldolesi e De Orchi hanno dimostrato infatti che in particolari malattie, e specialmente nelle cardiopatie scompensate, esistono differenze anche notevoli nel numero delle emazie e nel tasso dell'emoglobina fra sangue arterioso e sangue venoso. In alcuni anemici perniciosi può avvenire perfino che il numero delle emazie del sangue arterioso sia il doppio di quello venoso, o viceversa. Dato che, come si è visto, le pareti vasali hanno scarsa importanza nella formazione delle immagini del disegno polmonare e che quindi queste dipendono per la massima parte dal contenuto sanguigno; dato che un corpo si mostra più o meno opaco ai Raggi X a seconda delle diversità di spessore, di densità e di numero atomico degli elementi che lo compongono; dato che componente importantissimo dell'emoglobina è il ferro che presenta un peso atomico alto; era logico pensare che quel sistema vascolare che contenesse un tasso di emoglobina e un numero di globuli rossi notevolmente più elevato, dovesse presentare un disegno polmonare molto più accentuato: questo, tanto per il territorio della vena (sangue arterioso), quando per il sistema dell'arteria polmonare (sangue venoso *misto* della grande circolazione). I risultati però delle nostre osserva-

zioni, condotte, con criterio comparativo, anche in uno stesso individuo, attraverso indagini in serie sia radiologiche che di laboratorio, non hanno potuto confermare questa ipotesi, dimostrando anzi, il più delle volte, proprio il contrario, vale a dire: evidenza del disegno venoso polmonare in casi di pletora venosa relativa periferica, ed accentuazione del disegno polmonare arterioso in casi di pletora arteriosa relativa alla grande circolazione. Del resto, anche le nostre ricerche sulla opacità di campioni di sangue a tassi cromocitometrici varii, hanno dimostrato che differenze anche notevoli di tasso emocromocitometrico non conducono a modificazioni evidenti di trasparenza ai Raggi X se non in spessori notevoli, quali non si incontrano nel caso delle piccole e medie ramificazioni dei vasi polmonari.

Una riprova della scarsa influenza esercitata dalla ispissatio regionale sanguigna sulla genesi dell'opacità del disegno polmonare ci è stato offerto sopratutto dagli enfisematici, dagli ipertesi e sopratutto dagli individui affetti da ipertonia essenziale primitiva. In tutti questi casi come uno di noi ha dimostrato e come ha confermato recentemente Greppi si osserva una pletora arteriosa, vale a dire un ispessimento del sangue nel territorio delle vene polmonari. Ora in tutti questi casi il disegno polmonare appare o normale oppure accentuato proprio nel territorio dell'arteria polmonare (ombre ilari grandi: accentuazione delle immagini astiformi che si partono dal corno sup. e inf. degli ili: nettezza di contorni di questi ultimi). Esempi di questo aspetto della circolazione polmonare negli enfisematosi sono troppo comuni perchè occorra soffermarvisi. Basterà uno sguardo alla fig. 9 alla quale vogliamo aggiungere la fig. 17 con la quale approssimativamente presenta delle somiglianze (Caracci 29-6-1931).

È invece più interessante, perchè meno conosciuto, il quadro polmonare dei malati di ipertonia essenziale primitiva.

La fig. 18 rappresenta il radiogramma del torace di una ammalata di a. 28, K. Giuditta, affetta da questa particolare affezione (p. a. 210-125): vi si osserva una immagine del centro circolatorio piuttosto ingrandita, rispetto alla costituzione del soggetto, e con prevalenza della terza curva sinistra. All'esame del fascio sopracardiaco, cava azygos piccole; aorta non allungata, ma sensibilmente più ectasica ed opaca del normale.

I due campi polmonari mostrano una modica accentuazione delle ombre ilari, di densità però quasi normale e una ectasia abbastanza notevole delle più grosse immagini astiformi di origine arteriosa, specie di quelle rivolte ai lobi sup. Scarsa visibilità di figure vascolari riferibili a vene (v. fig. 21).

Per tornare alla sindrome radiologica della prevalenza venosa polmonare, noi diremo che la nostra casistica ce la presenta quando esistono fatti di scompenso a carico del grande circolo, mentre ce la fa scomparire col ricompenso.

Tipico, a questo proposito, il caso della malata R. Maria, affetta da vizio composto della mitrale, i cui radiogrammi, riportati alle fig. 22 e 23 si riferiscono, il primo ad uno stato di scompenso, con dispnea, cianosi, edemi, fegato da stasi, il secondo al successivo compenso, richiamato dalla terapia digitalica.

Il primo radiogramma è stato eseguito il 18 dicembre 1929. Con segni chiari di scompenso: presenta una evidente ricchezza del disegno polmonare con prevalenza delle immagini venose (molto bene visibili nelle regioni medie dei due campi polmonari).

I dati di laboratorio davano una utilizzazione periferica elevata (52 %), una leggera ipercromia delle emazie, una notevole pletora venosa (arteria 2.910.000, vena 3.970.000). L'altra radiografia è stata eseguita 12 giorni dopo alla stessa ammalata. In assenza di qualsiasi modificazione dell'ombra cardiaca, l'aspetto del circolo polmonare si presenta notevolmente modificato specialmente in relazione al circolo venoso polmonare. In quest'ultimo radiogramma si osserva infatti una leggera prevalenza arteriosa; corrispet-

tivamente le indagini di laboratorio pongono in evidenza una utilizzazione sempre alta (52 %), una modica diminuzione dell'ipercromia e sopratutto una notevole diminuzione della pletora venosa (globuli rossi nell'arteria 2.860.000, nella vena 3.200.000).

Clinicamente, in seguito alla digitale, scomparsa la dispnea (limitata agli sforzi violenti), riassorbiti gli edemi e i transudati, diminuita la cianosi, scomparso il deficit arterioso di O_2, la P. esce dalla clinica, in grado di riprendere, in breve, le sue occupazioni.

A voler confrontare la nostra casistica, numerosissima, il reperto di aumento della trama polmonare venosa corrisponde quindi costantemente alle sindromi di scompenso del cuore sinistro, scomparendo col ricompenso.

Il suo meccanismo trova spiegazione in una stasi venosa da ostacolato scarico delle vene polmonari nell'orecchietta sinistra, in seguito alla deficiente funzione del cuore sinistro.

Quindi maggiore visualizzazione del sistema venoso polmonare repleto ed ectasico per ingorgo a ritroso, stasi che si annulla non appena ritorni normale la funzionalità cardiaca.

Attraverso questo meccanismo si spiega, oltre alla visualizzazione del sistema venoso alla indagine radiologica, il reperto contemporaneo della pletora venosa relativa periferica. Questa è conseguenza contemporanea di due distinti meccanismi e precisamente:

a) dello scompenso periferico determinato dalla insufficienza del cuore sinistro, onde un rallentamento della velocità di circolazione venosa, per diminuzione della vis a tergo: rallentando, la velocità di circolazione della vena, le modalità di distribuzione fra plasma e globuli viene a modificarsi, onde una ispissatio venosa da scompenso. Col ricompenso, come nel caso esposto, tale ispissatio venosa si riduce notevolmente, fino anche ad annullarsi;

b) della sua ripercussione sul piccolo circolo, in quanto la stasi a ritroso stabilitasi nell'albero venoso polmonare per la deficiente attività del cuore sinistro, viene ad alterare sia per meccanismi emodinamici, sia anche per l'intervento di fattori neuro-umorali, la funzione escretoria polmonare, ivi compresa l'escrezione dell'acqua. Durante lo scompenso uno di noi ha dimostrato essere alterati tutti i meccanismi escretori dell'acqua, a cominciare dalla funzione sudoripara cutanea (il cardiaco in scompenso suda e perspira scarsissimamente) a finire con la escrezione dell'acqua attraverso il respiro. L'acqua che giunge dalla periferia venosa nell'albero arterioso polmonare, non venendo eliminata in modo regolare, passa direttamente nell'albero venoso polmonare e di qui nel sistema arterioso generale, provocandovi una idremia tanto più spiccata quanto più grave lo scompenso: l'idremia arteriosa non si ripercuote nel sistema venoso per l'intervento di una contemporanea idrofilia dei tessuti periferici, i quali trattengono l'acqua e il cloruro sodico (come abbiamo noi stessi dimostrato) e determinando l'accumulo degli edemi.

Pletora venosa relativa e la parallela prevalenza venosa del disegno polmonare, sono perciò indici di alterato compenso, sia in conseguenza di alterate capacità emodinamiche sia in seguito ad alterato ricambio idrico (diminuita escrezione), effetti cioè tanto della deficiente azione cardiaca e quanto di alterati meccanismi umorali, che giuocano tanta importanza fra i fattori dello scompenso e del ricompenso di circolo.

Disegno polmonare areolare.

Frequentemente nei cardiaci si osserva una singolare ricchezza del sottile disegno areolare, di quel disegno cioè, caratterizzato da un reticolo di maglie

piuttosto larghe a forma irregolarmente losangica. Questo particolare disegno, nella costituzione del quale non entrano affatto le comuni immagini astiformi già descritte, è nel normale pochissimo sviluppato, anche a ricercarlo in radiogrammi a tecnica perfetta. Sopratutto nei teleradiogrammi a due metri, con pose inferiori al decimo di secondo, è possibile anche nel normale osservare questo disegno, specialmente nelle porzioni esterne delle regioni medie e inferiori del torace; e col caratteristico aspetto di maglie molto tenui ed esilissime. Nei malati invece con determinate alterazioni di circolo il disegno si fa molto più grossolano e evidente; invade anche altre zone di polmone, si estende verso l'alto e la regione ilare, ma sopratutto, e questo dato lo differenzia dal disegno areolare normale, presenta un ingrossamento notevole e una aumentata opacità delle singole maglie le quali via via vengono a rimpicciolire lo spazio losangico trasparente fra esse racchiuso. È quindi un aspetto molto caratteristico che il radiogramma del torace assume quando, durante il decorso di una affezione di circolo, il disegno areolare aumenta, assumendo carattere patologico.

Nella nostra casistica, noi abbiamo potuto constatare la presenza di disegno areolare patologico, con i caratteri sopra descritti, in casi di scompenso, però non come sintoma obbligato di tutti i casi, bensì come sintoma di particolari tipi di scompenso. Lo abbiamo veduto diminuire e talora anche scomparire nel ricompenso. Altre volte però lo abbiamo veduto accompagnare casi senza le note classiche dell'insufficienza circolatoria: molte volte accompagnare uno stato dispnoico, altre volte con l'insorgenza della dispnea scomparire.

Costantemente però, in presenza di disegno areolare patologico, l'esame dei gas del sangue dimostra un deficit arterioso di O_2: la costanza di tale reperto è tale, da potersi considerare veramente la presenza di un disegno polmonare areolare patologico, come un sintoma della presenza di un deficit arterioso di O_2, sia questo presente per scompenso di circolo, accompagni esso la fase attiva di un'anemia perniciosa, o si manifesti nel corso di un attacco di malaria grave o nel corso di una malaria cronica.

Qualche caso tipico e qualche radiogramma relativo illustreranno più evidentemente la realtà del sintoma, definendone esattamente l'importanza clinica.

1) presenza di disegno areolare patologico in P. di scompenso circolatorio.

Le fig. 24 e 25 rappresentano i dettagli di due radiografie di ammalati di scompenso circolatorio, con evidente deficit di ossigeno. Nella prima di queste (Iacobini 18-II-1932), si osserva una notevole accentuazione del disegno areolare a maglie molto grosse, diffusa a quasi tutto il campo polmonare dove invece di solito sono presenti numerose immagini astiformi più o meno ramificate. Il deficit in questo caso era di 9,6 %. La seconda (Terenzi 8-III-1933) mostra un disègno areolare a maglie più sottili ma molto bene evidenti; un po' tortuoso a contorni nettissimi. Ha sede nella porzione esterna della base del torace D. In questo caso il deficit di 10 %.

Neppure nei casi sopra descritti è possibile istituire un parallelismo assoluto tra intensità numerica del deficit arterioso di O_2 e intensità del quadro areolare radiologico.

Una spiegazione di tale fatto ce la possiamo dare solo pensando che, specie nelle affezioni cardiache, ogni stato di deficienza di circolo, per quanto possa dimostrare talora dei momenti patogenetici di assoluta prevalenza,

risulta sempre da una serie complessa e numerosa di fattori diversi, diversamente fra loro intrecciati, dei quali ognuno può incidere una nota particolare nel quadro clinico e radiologico dello scompenso, rendendone sempre notevole la complessità e difficile spesso la sua fine interpretazione. E questa complessità molte volte resiste alle nostre indagini più minute e più pazienti, anche se condotte sistematicamente in serie, attraverso un complesso di esami clinici e di laboratorio, quale quello da noi nei nostri casi istituito: resiste anche se le indagini vengono ripetute in uno stesso individuo per colpirne le variazioni nello svolgersi di momenti e di aspetti diversi di uno stesso processo morboso.

E questo il caso presente. Dalle indagini sistematiche nostre, è possibile colpire, seguendo p. e. un cardiaco dallo scompenso al ricompenso, contemporaneamente alla riduzione e alla scomparsa del deficit arterioso di O_2, una diminuzione di intensità od una comparsa del reperto di trama areolare patologica del polmone. Osservando una serie di numerosi cardiaci, è possibile assicurarsi che la presenza o l'assenza di disegno areolare patologico trova costantemente nel sangue arterioso, contemporaneamente esaminato, il reperto costante di un deficit di O_2. Però non è possibile, negli intervalli di questi diversi reperti, costruire una gamma di variazioni quantitative corrispondenti fra questi due fenomeni.

2) presenza di disegno areolare polmonare patologico all'infuori di stati di scompenso di circolo.

Nella nostra varia e numerosa esperienza di determinazioni di gas nel sangue arterioso, oltre che nei cardiaci, abbiamo potuto constatare la presenza di deficit arterioso di O_2 anche in numerose altre affezioni, e precisamente, nell'asma bronchiale, nelle bronchiti croniche, nell'enfisema polmonare, nell'anemia perniciosa progressiva, nella malattia di Flajani-Basedow.

La fig. n. 26 rappresenta il dettaglio del radiogramma del torace eseguito il 3-VI-1932 al malato C. Antonio degente in clinica per anemia perniciosa. Sebbene il deficit in questo ammalato, al momento del radiogramma, fosse notevolmente alto (23 %), pure il disegno areolare vi appare bensì evidente, però a maglie piuttosto sottili e comunque meno grosse di quelle osservate nei precedenti ammalati. Negli anemici perniciosi il deficit arterioso di O_2 è determinato dallo stato latente di insufficienza circolatoria che uno di noi ha dimostrato costante in questa malattia (ipertensione venosa, aumento dei diametri cardiaci) e che ha la base anatomica nelle caratteristiche alterazioni della fibra miocardica. La tenuità del reperto radiologico in confronto alla gravità del deficit va certamente spiegata con la tenuità del sangue, il quale non conteneva se non 1.500.000 emazie con un contributo di emoglobina del 5,54 %. Diminuzione di più dei due terzi del contenuto di emoglobina del sangue, non possono non influenzarne la trasparenza ai Raggi X, rendendo meno intense le ombre relative.

Abbiamo invece potuto osservare solo un tenuissimo rinforzo del disegno areolare per la presenza di deficit respiratorio negli enfisematici. Tale dato trova facile spiegazione nel fatto che questi P. alle basi polmonari e alla porzione esterna delle regioni medie dimostrano costantemente una certa iperilluminazione dovuta a presenza di una quantità di aria molto maggiore che d'ordinario negli alveoli polmonari e specialmente in quelli situati alle basi dei polmoni: ciò ostacola sensibilmente la visibilità di immagini sottili e a densità poco elevata. Nei malarici, un lieve accenno a disegno areolare si riscontra esclusivamente nei casi di malaria grave o di malaria cronica, men-

tre manca del tutto nella terzana benigna; comportamento analogo cioè a quanto uno di noi ha dimostrato per la presenza di deficit arterioso di O_2.

Nel morbo di Flajani-Basedow, il reperto di un *deficit* arterioso di O_2 non è costante in tutti i periodi e in tutti i momenti della malattia: anche in questo caso però la presenza di un *deficit* di O_2 si accompagna costantemente a reperto di disegno areolare patologico.

Stabilito così il valore clinico del reperto radiologico, quale espressione di un disturbo intimo, profondo della funzione respiratoria (insufficiente capacità di ossigenazione del sangue a livello degli alveoli polmonari), non riesce semplice spiegarne la patogenesi, vale a dire il meccanismo attraverso il quale questa insufficiente ematosi si può manifestare radiologicamente attraverso la comparsa del disegno areolare patologico.

Il fenomeno deficit arterioso di O_2 è molto più complesso di quanto a prima vista non appaia, in quanto non rimane mai isolato, presentandosi sempre accompagnato ad altri fatti di notevole interesse. In questi casi, dove le capacità ossigenative a livello degli alveoli polmonari appaiono così profondamente compromesse da non garantire quella completa arterializzazione del sangue, la quale è tanto facile a pressione atmosferica ordinaria anche in vitro, la espulsione del CO_2 dal sangue si verifica in modo assolutamente normale. Non è perciò possibile imputare il mancato legame emoglobina-ossigeno ad un eccesso di CO_2 presente o nel sangue o nell'aria alveolare, attraverso cioè un meccanismo analogo a quello dimostrato da Bohr in vitro; una tensione eccessiva di CO_2 difficulta la saturazione completa dell'emoglobina. Nel caso clinico invece, questa ritenzione di CO_2 non si ha mai quando contemporaneamente esista deficit di O_2, in quanto lo spostamento del pH determinato dall'eccesso di CO_2 richiama lo scatenarsi di una dispnea che ricondurrebbe immediatamente l'equilibrio. Nella realtà dei casi cioè, il deficit di O_2 si accompagna sempre a tasso di CO_2 o normale, o anche (p. es nell'asma bronchiale) diminuito. È questo il fenomeno paradosso descritto da Bohr, e da lui spiegato attraverso il diverso coefficiente di diffusione dell'O_2 e del CO_2 attraverso l'epitelio polmonare alveolare come attraverso qualsiasi altro mezzo; fenomeno paradosso, da altri fisiologi interpretato invece in senso non fisico ma vitalistico, cioè attraverso una maggior resistenza nel polmone dell'attività secretoria per il CO_2 (sostengono questi punti di vista gli AA. che ammettono come fondamento agli scambii di gas fra sangue e atmosfera un'attività secretoria vera e propria dell'epitelio polmonare) mentre l'attività secretoria per l'O_2 sarebbe infinitamente più labile.

Certo che anche nei malati di nostra osservazione con deficit arterioso di O^2, il tasso di CO_2 nel sangue arterioso non è mai eccessivamente aumentato. È questo il fenomeno clinico che il Brauer ha descritto per primo nella polmonite influenzale come fondamento ai gravi fatti dispnoici non sostenuti da un accumulo di CO_2 nel sangue arterioso (anzi con diminuzione di esso). Questo particolare comportamento il Brauer lo mise in rapporto con un'alterazione dell'epitelio polmonare, da lui chiamata *pneumonosi*. Pneumonosi che, successivamente descritta in altre forme, è specialmente tipica della stenosi della mitrale in stato di compenso. Alterazioni anatomiche vere e proprie di questo stato di pneumonosi non sono dagli AA. descritte: forse si tratta di lievi alterazioni dell'epitelio alveolare, forse anche di fatti circolatori transitori, di stasi o di ingorgo nel finissimo reticolo sanguigno

perialveolare; la patogenesi del disturbo risiede probabilmente, per gli stati cronici, in alterazioni sia dell'epitelio che della vascolarizzazione degli alveoli.

E di queste alterazioni anatomiche e sopratutto dei fatti di ingorgo profondo della rete finissima e vastissima perialveolare, richiamati da fattori essenzialmente locali, il reperto radiologico del disegno areolare patologico è la riproduzione fotografica per sovrapposizione. La circolazione perialveolare normale dà un finissimo disegno reticolare (reticolo fisiologico): quella ingorgata patologica determina un reticolo più denso, più appariscente, più grossolano, con riduzione evidente degli spazi chiari fra di esso compresi.

Con ciò riteniamo spiegata la localizzazione (alveolare e perialveolare), la patogenesi (modificazioni anatomiche e circolatorie che sostengono lo stato di pneumonosi), la variabilità (dal variare di fenomeni circolatori) e infine il valore clinico (grave alterazione profonda dell'attività respiratoria, da insufficienza della funzione alveolare, la quale si manifesta attraverso un insufficiente ricambio di O_2, normale rimanendo l'espulsione di CO_2).

Velatura uniforme dei campi polmonari.

Laubry, Chapéron e Thomas non fanno di questo sintoma radiologico il perno di una sindrome particolare, e lo ritengono attributo di qualsiasi stasi venosa polmonare, e come uno dei sintomi caratteristici di essa. Per verità, la velatura uniforme si riscontra spesso accompagnata a rinforzo del disegno venoso polmonare; ma non in modo esclusivo e costante. Qualche volta si può riscontrare come fenomeno isolato; più frequentemente essa appare, nel corso di uno scompenso, come un fenomeno fugace: a volte, quando scompare permette la percezione di un rinforzo del disegno areolare patologico. Semplice è la descrizione delle sue caratteristiche. Diminuita trasparenza uniforme di tutto o di gran parte dell'ambito polmonare, non dovuta, s'intende nè a raccolta liquida nel cavo pleurico, nè ad altra causa qualsiasi capace di aumentare il potere di assorbimento dei raggi X da parte delle pareti toraciche. In conseguenza a questa diminuzione di trasparenza, tutto il disegno polmonare più appariscente di origine vasale si presenta sfumato, indeciso, e con minor risalto. Quello costituito da immagini più tenui e più sottili, perchè dovuto a vasi di minor calibro, scompare nel grigiore uniforme del fondo; è questa la sorte specialmente del disegno areolare, anche se accentuato. Scompaiono pure le immagini bronchiali, ad eccezione di qualche grosso bronco, e dei bronchi più piccoli, quando, presi di infilata dal fascio dei raggi, offre ad essi uno spessore considerevole. Anche le formazioni appartenenti alle pareti toraciche possono perdere così nettezza di particolari.

Questa particolare sintomatologia è esclusiva degli scompensi di circolo. Nella nostra casistica essa manca infatti in un tipico caso di nefrosi lipoidea, fortemente anasarcatico, nel quale l'analisi radiologica dei campi polmonari è stata possibile solo previa modica pneumotoracentesi per eliminare abbondanti versamenti pleurici. Fatto questo che collima con la vecchia osservazione di una specie di antagonismo funzionale fra polmone ed altri tessuti in rapporto alla formazione di edemi.

Un tipico esempio di velatura uniforme è rappresentato dalle figg. 27 e 28, riportanti i radiogrammi del torace della malata P. Enrichetta, ricoverata in clinica per vizio composto della mitrale, in stato di scompenso. La prima di queste radiografie (del 23 dicem-

bre 1930 si riferisce al momento dell'ingresso in clinica, quando la P. presentava dispnea da sforzo, fegato da stasi, lieve edema malleolare e sacrale: oliguria, ipertensione venosa (p. v. 15), deficit arterioso di O_2 10 %, utilizzazione periferica 68 %, pletora venosa e un tipico reperto, da idrofilia e ritenzione di Cl da parte dei tessuti. Alla indagine radiologica, un tipico reperto di velatura delle due porzioni medie degli emitoraci con buona luminosità di essi e delle basi.

Attraverso questa velatura abbastanza intensa si intravedono in gran numero figure vascolari appartenti in gran parte, per aspetto e decorso, alla circolazione venosa. Dopo 4 giorni di digitalizzazione, la dispnea è scomparsa, gli edemi si sono riassorbiti, la diuresi ha ripreso, il fegato si è fatto meno dolente e si è ridotto notevolmente di volume. All'esame radiologico (fig. 28) i due campi polmonari si presentano molto più trasparenti; la velatura è quasi scomparsa. Le immagini dovute alla circolazione polmonare si presentano molto evidenti e ben nette, sempre con prevalenza del disegno polmonare di origine venosa. Non è evidente alcuna accentuazione del disegno aroelare.

Nel frattempo i dati di laboratorio subivano queste modificazioni; ulteriormente diminuita la velocità di circolazione periferica (utilizzazione 80 %); scomparso il deficit, quasi scomparsa la pletora venosa, notevolmente diminuita la tendenza alla idrofilia dei tessuti.

La fig. 29 rappresenta il radiogramma del torace di un malato (De Luca Ercole 2-V-1932) ricoverato pure in clinica per scompenso cardiaco. In una indagine radiologica eseguita precedentemente (10 giorni innanzi) il P. aveva presentato pure una velatura uniforme alle regioni medie dei due emitoraci, delle quali ancora nel radiogramma riprodotto, si osserva qualche residuo. Corrispettivamente, le ricerche di laboratorio mostrarono fra le due date una notevole diminuzione della tendenza alla idrofilia da parte dei tessuti. È interessante poi il fatto che in questo stesso radiogramma si osserva una evidente prevalenza della circolazione arteriosa, come lo dimostrano i caratteri delle immagini ilari e lo aspetto delle maggiori strie astiformi che emergono dai punti caratteristici per le arterie.

Dopo alcune ore da un attacco di edema polmonare acuto, (quello cioè strettamente necessarie perchè l'indagine polmonare acuta non riuscisse dannosa al malato) la radiografia dell'apparato respiratorio *non mostra* presenza di velature uniformi. Mostra invece, come abbiamo visto, una evidente accentuazione del disegno polmonare, specie arterioso, in relazione anche con l'aumentata velocità di circolazione periferica (fig. 4 e 5).

A proposito del quadro radiologico dei malati ipertesi che presentano una più o meno spiccata tendenza per l'e. p. a., non possiamo esser totalmente d'accordo con quanto recentemente ha scritto Pezzi in argomento. Se, in generale, infatti nei nostri casi che ebbero attacchi di e. p. a. esiste una tendenza all'accentuazione del disegno arterioso, non manca ad esempio il caso già riferito di De Marchis Franco che presentava inoltre anche una notevole evidenza di tutto un complesso di figure riferibili al disegno venoso polmonare: sintoma questo che esprime, probabilmente, l'insufficienza cardiaca stabilitasi in un secondo tempo dell'attacco, come conseguenza al disturbo circolatorio periferico.

La velatura diffusa dei campi polmonari è sempre sintoma di scompenso circolatorio: può accompagnare le sindromi da ipertensione arteriosa, del piccolo circolo, da stasi venosa, da deficit funzionale (di ossigenazione). Non va però con queste sindromi confusa, in quanto può presentarsi anche in modo dissociato ed anche come sindrome isolata. Ciò dimostra la sua indipendenza, per patogenesi dei precedenti fenomeni. In coincidenza di essa il controllo della cloremia e della idremia del sangue arterioso e del sangue venoso, dimostra delle differenze notevoli di questi dati nei due distretti circolatori, differenze molto superiori a quelle normali e sopratutto invertite per disposizione. Nel normale, cloremia e idremia sono superiori

nel territorio venoso, casi in cui radiologicamente si dimostra una velatura uniforme dei campi polmonari, si ha una prevalenza di esse nei territori arteriosi. Questo significa che, nel passaggio dall'arteria alla vena, entrando in contatto con i tessuti, si ha una ritenzione di cloro in essi, fenomeno questo che rappresenta un momento patogenetico di singolare interesse, da considerare per la patogenesi degli edemi. È nota la grande affinità del polmone per il cloro: il polmone, come anche la nostra scuola ha recentemente dimostrato, può considerarsi veramente un grande deposito di cloro. Non è difficile pensare, come patogenesi di tali velature diffuse del polmone, affatto transitorie e fugacemente in rapporto con lo stato di scompenso di circolo, ad una ritenzione di cloro da parte del polmone, come momento patogenetico, se non esclusivo, almeno di una certa importanza. Certamente, in tutti i casi che noi abbiamo potuto seguire in serie e per un periodo abbastanza lungo, la velatura uniforme è rapidamente dileguata non appena la diuresi si è ristabilita e gli edemi nei tessuti sono stati riassorbiti. Si tratta perciò di fatti del tutto diversi per sintomatologia e per aspetto radiologico e per patogenesi affatto diversa da quello che rappresenta l'edema polmonare acuto. Abbiamo cioè in tali reperti un appoggio di più al concetto che nello scompenso circolatorio molti sintomi siano derivanti non già dall'emodinamica alterata, ma bensì anche dall'intervento di fattori umorali e da momenti patogenetici inerenti ad alterata funzione dei tessuti.

Quadri radiologici in emottoici.

Come si sa invece una velatura più o meno estesa si osserva durante o dopo un'emoftoe. Noi abbiamo a tal proposito potuto osservare una giovane donna la quale durante una imponente emottisi da grave trombopenia essenziale, presentava alla indagine del torace una opacità diffusa di quasi tutta la porzione alta dell'emitorace sinistro da far pensare a una forma specifica. Lontani dai fatti acuti, gli individui soggetti ad emoftoe ripetute presentano in genere una picchettatura evidente intercalata al disegno (sindrome miliariforme degli emoftoici descritta da Maragliano). Come abbiamo visto, oltre a Witry, il D'Amato ha potuto dare anatomopatologicamente la spiegazione di questo reperto (alveoli ripieni d'accumulo di cellule del sangue emesso).

La fig. 30 rappresenta il radiogramma del torace eseguito il 2-II-1931 alla stessa ammalata R. Elena della quale la fig. 5 riporta il radiogramma del 29-XII-1930. Nel frattempo l'ammalata, una mitralica, ha avuto numerose emoftoe; e noi vediamo alla regione sottoapicale sinistra una netta ed estesa punteggiatura intercalata al disegno notevolmente rinforzato.

In 8 casi di sindromi emorragiche da piastrinopenia, completamente prive di qualsiasi alterazione polmonare parenchimale o circolatoria, abbiamo tuto costantemente osservare la presenza del disegno punteggiato di Maragliano. Uno di questi specialmente abbiamo potuto seguire per 5 anni.

Si trattava di una giovane donna, F. Ada, di anni 24, indenne da qualsiasi malattia degli apparati respiratorio e circolatorio; improvvisamente, nella notte del 24-XII-1926, venne colta da imponente emoftoe per cui d'urgenza doveva essere ricoverata in Clinica. Il primo accertamento radiologico forniva i dati già riferiti all'inizio di questo capitolo. In seguito comparvero sulla cute e sulle mucose numerosissime petecchie.

L'esame del sangue mostrò la presenza di 16 mila piastrine. Nel frattempo i fatti polmonari andarono rapidamente attenuandosi. In pochi giorni scomparvero completamente.

La P. ebbe in seguito due altre manifestazioni emoftoiche di minore gravità, punto di partenza dal polmone D. In seguito più nulla. Da 5 anni si può considerare perfettamente guarita. Il numero delle piastrine è ritornato in seguito a radioterapia quasi normale. Alla indagine del torace ripetuta in seguito con regolarità si sono osservati costantemente piccoli gruppi di immagini nodulari, sparsi alle regioni apicali e sottoapicali di D e al sotto apice e all'ilo di S. La maggior parte di queste ombrette si ritrova immodificata di forma anche nei radiogrammi recenti, a distanza di tanti anni dall'emottisi. È però interessante osservare che via via sono andate acquistando una opacità intensa, una delimitazione netta, come se fosse intervenuto un processo di calcificazione. Caratteristici sono sopratutto i gruppi di queste immagini situati nella regione dell'ilo S.; a prima vista infatti sembrerebbero piccoli gruppi di bronchiectasie messe in evidenza da una certa quantità di liquido opaco. Fra queste, la figura singolarmente evidente, sebbene in parte si sovrapponga alla seconda curva dell'ombra cardiaca, è data da una stria fortemente opaca e molto accentuata verso l'alto, ai lati della quale, specie all'esterno, sono disposti come a semicerchio gruppi regolari di ombrette a contorni nettissimi e della stessa opacità. Verrebbe da pensare al lume di un bronchiolo completamente riempito di sangue coagulato, organizzato e poi soggetto a deposito calcareo. La fig. 31 mostra questo raro reperto radiologico.

Immagine della vena azygos.

Una immagine vascolare destinata ad acquistare una notevole importanza nella semeiotica radiologica delle alterazioni circolatorie è l'immagine dell'arco della vena azygos, perchè offre l'esatta e definita forma di un grosso vaso venoso del grande circolo e ne permette il giusto apprezzamento. La cava infatti, che pur cade gran parte sotto la nostra indagine, non può prestarsi ad esatte valutazioni, perchè il suo margine interno si confonde totalmente con le ombre viciniori e specialmente con l'aorta e con il rachide.

L'ombra lanceolata a sede paratracheale D., dovuta all'arco dell'azygos in posizione normale, è stata da poco tempo, per merito di Busi, riferita a questo vaso venoso (mentre la giusta interpretazione dell'arco dell'azygos in posizione anomala è dovuta a Velde). Tutti gli AA. successivi che si occuparono dell'argomento: Ottonello, Jalet, La Bourdelle, Amigues, Stephani, Kirsch, Uamondo, Vadone, Maissa ne riconobbero esatta la interpretazione. Noi stessi, in un recente lavoro, abbiamo potuto definirne le caratteristiche morfologiche negli individui sani e negli sportivi e dimostrarne le variazioni in seguito a cambiamenti di posizione e ai diversi esercizi fisici. In questo stesso lavoro abbiamo potuto mettere in evidenza che nel normale l'ombra dell'azygos varia di grandezza e di forma sopratutto in rapporto alla direzione che mantiene il vaso (nel tratto costituente l'arco) rispetto al fascio incidente dei Raggi X durante l'assunzione del radiogramma. La figura proiettata sarà diversa a seconda che la direzione dell'arco dell'azygos sia perfettamente uguale a quella delle radiazioni, o più o meno obliqua ad essa.

Ne viene di conseguenza che un giudizio sullo stato del circolo nel territorio dell'azygos in rapporto all'aspetto dell'ombra di questa vena non potrà essere avanzato con una certa approssimazione, se non:

1) quando l'ingrandimento dell'immagine sia notevolissimo, e ad ogni modo di molto superiore al limite massimo osservato nei normali;

2) quando, seguendo il P., con una serie di numerosi radiogrammi eseguiti a momento opportuno durante il decorso della malattia, possiamo sorprendere l'ombra dell'azygos modificata (allargata o ristretta) rispetto a quanto si era osservato inizialmente. Tanto del primo che del secondo caso abbiamo potuto osservare numerosissimi esempi fra i 74 casi di alterazioni di circolo che, sotto questo punto di vista, sono stati oggetto delle nostre indagini.

La maggior ampiezza dell'ombra della vena azygos è stata osservata da noi in due casi di insufficienza della tricuspide controllati al tavolo anatomico e in un terzo caso ancora vivente (De L. Francesca) ma con sindrome clinica conclamata e polso epatico positivo.

In tutti questi casi l'ombra dell'azygos si presentava notevolmente ingrandita; per aumento non soltanto del diametro trasverso, ma anche e sopratutto del diametro verticale in modo da mantenere, o accentuare, la forma ovalare o a pera (fig. 32) (1).

Nel caso G. Mario, l'immagine ha una forma che si avvicina ancora a quella del seme di zucca (varietà già osservata da Busi per i casi normali); ha decorso abbastanza verticale, limiti ben definiti con curvatura maggiore verso l'esterno. Il diametro trasversale si aggira sui 16 mm., il verticale arriva ai 33 mm. (radiogramma del 28-4-1932).

Nel caso A. Antonio l'immagine appare piriforme con leggera obliquità verso il basso e l'esterno, a limiti ben definiti, a curve quasi uguali sia all'esterno che all'interno. Il diametro trasverso (radiogramma del 26-2-1932) risulta leggermente più piccolo che nel caso precedente (mm. 14); il verticale, più ampio, si aggira sui 36 mm.

Nel caso De L. Francesca si ha 18×30 mm. Sono ampiezze veramente notevoli se si considera che normalmente nella donna normale i limiti massimi si aggirano, per il diametro trasverso, sui 5 mm. e il verticale sui 17 mm. e che nell'uomo arrivano forse rispettivamente ai 7,5 mm. e ai 25; che oltre a ciò in nessuno sportivo, anche se sottoposto al più rude esercizio eseguito nei cambiamenti più disparati di posizione, abbiamo mai osservato un'ombra dell'azygos che raggiungesse il diametro trasverso di 12 mm.

D'altro canto in nessun altro caso di alterazione circolatoria si ebbero diametri dell'azygos così accentuati. Per cui noi non saremmo alieni da considerare che nei cardiaci nei quali si sospetti la presenza di una insufficienza della tricuspide anche relativa, la ricerca della immagine radiologica dell'arco dell'azygos possa avere notevole importanza quando si possa mettere in evidenza un notevole ingrandimento.

Questo dato positivo viene ad assumere valore ancora maggiore, quando, con indagini radiografiche in serie del torace, si riesca a colpire il cuore nella massima grandezza diastolica e nella minima ampiezza sistolica. In questi casi nel soggetto normale e anche in forme patologiche, non è possibile dimostrare variazioni dell'ombra della vena azygos le quali abbiano tanta evidenza da poter esser messe in rapporto certo con la diversa fase dell'azione cardiaca.

Questa affermazione contrasta col reperto di Stephani il quale ha visto anche nel normale variazioni della V. A. in rapporto alla diversa fase cardiaca.

L'affermazione di Stephani è in aperto contrasto con quanto noi sappiamo dalla fisiologia e anche dalla radiologia normale del cuore. Fisiologicamente non è dimostrabile un polso venoso della V. A.; la notevole differenza di calibro tra cava superiore e azygos e la distanza che separa questa dallo sbocco nel cuore rende lo scarico della azygos uniforme nella cava; in ogni caso, le variazioni di flusso della cava non si ripercuotono nell'azygos in modo tale da riuscire visibili radiologicamente. Allo schermo chi osservi il margine della cava normale, non colpisce mai pulsazioni intrinseche ma solo pulsazioni arteriose trasmesse per contatto; fa eccezione a questa regola il caso del blocco completo di cuore nel quale, come uno di noi ha messo in

evidenza, ampie pulsazioni della cava si possono colpire radiologicamente quando la contrazione contemporanea dell'atrio e del ventricolo diano luogo a un'onda positiva riflessa entro lo sbocco della cava (ombra di innesto di Wenkebach). Le variazioni descritte da Stephani sono da riferirsi certamente a modificazioni respiratorie e non a fasi diverse dell'attività cardiaca. In due dei nostri casi di insufficienza della tricuspide, le condizioni del malato ci permisero la teleradiografia del torace (ciò che le condizioni del terzo P. non consentì) senza dover ricorrere all'uso di particolari segnalatori, quali i dispositivi molti incerti proposti da Vallebona. Fra un certo numero di radiogrammi ci fu possibile separarne alcuni nei quali, essendo comparabili per forma e disposizione del diaframma, il cuore presentava un'ampiezza minima tanto da potersi diagnosticare la fase sistolica, mentre altri dimostravano ampiezze notevolmente maggiori da riferirsi a fase diastolica.

I radiogrammi a ombra cardiaca rimpicciolita (sistole) mostravano la immagine della V. azygos notevolmente più grande che non i radiogrammi a ombra cardiaca grande (diastole). Le variazioni osservate sono da mm. 19 × 35, a mm. 16 × 29 (v. fig. 32) (1).

I casi presentavano polso epatico positivo graficamente accertato. In uno di essi si ebbe anche il controllo autoptico di insufficienza della polmonare.

Abbiamo osservato una immagine dell'azygos pure ampia, ma molto meno che nei casi precedenti, in un p. affetto da pericardite essudativa (Torresi): il malato, durante la degenza in clinica ebbe due riaccensioni del processo, seguite da due remissioni Al primo riassorbimento del liquido pericardico si ebbe una notevolissima diminuzione di diametro trasverso dell'arco dell'azygos; da mm. 9,5 a mm. 5 (15-12-1932: 28-12-1932) causa le migliorate condizioni circolatorie. Successivamente però la quantità di essudato riformatosi superò quella già manifestatasi precedentemente; il diametro dell'azygos raggiunse i 12 mm. (3-2-1933) (v. fig. 32) (8). Alla risoluzione del processo e alla riduzione dell'ombra mediana del torace alla sua grandezza primitiva l'immagine dell'azygos si mantenne più ectasica (diametro trasverso 8 mm. 14-2-1933) per lo stabilirsi presumibile di aderenze.

Come abbiamo già pubblicato in un precedente nostro lavoro l'aumento o la diminuzione della grandezza dell'immagine dell'azygos sono in istretto rapporto con le variazioni della pressione venosa d'origine centrale sia nei disturbi veri e propri di circolo, sia in quegli stati morbosi che anche transitoriamente possono determinare differenze di pressione venosa della stessa origine.

Questo parallelismo abbiamo osservato molto appariscente durante il decorso di scompensi circolatori: qui costantemente si presenta già ad un primo esame un'ombra di notevoli dimensioni rispetto ai normali.

In tutti i casi di scompenso di circolo accompagnati da ipertensione venosa di origine centrale, quando il miglioramento funzionale del P. si è accompagnato a una diminuzione della ipertensione venosa, si è potuto constatare contemporaneamente una diminuzione parallela dell'ampiezza dell'ombra dell'azygos.

Questa diminuzione, per quanto graduale e parallela al ridursi dei disturbi clinici, non ha mai dimostrato però di contenersi in un parallelismo assoluto nel senso quantitativo con le variazioni della pressione venosa. Come dal punto di vista clinico le variazioni numeriche della p. v. non possono es-

ser considerate espressione assoluta delle modificate condizioni del circolo in senso quantitativo, ma solo come dati approssimativi, così le modificazioni di forma e di ampiezza dell'ombra della V. A., possono essere considerate, in rapporto alle migliorate condizioni circolatorie, esclusivamente come un dato di approssimazione qualitativa. Delle variazioni di ampiezza della immagine dell'azygos nei cardiaci scompensati diamo alcuni esempi numerici.

Caso	Data	Azygos	Pressione Venosa
1) *D. R...*			
	3-I-1933	azygos mm. 13,5 × 21	Pressione Venosa 9
	17-I-1933	» » 15 × 23	» » 12,6
2) *Jac...*			
	7-XI-1932	» » 13 × 25	» » 31
	19-XI-1932	» » 11,5 × 25	» » 18
	7-XII-1932	» » 10 × 23	» » 9
3) *Volp...*			
	12-X-1932	» » 11 × 23	» » 17
	14-X-1932	» » 11 × 23	» » 18
	16-X-1932	» » 11 × 23	» » 18
	17-X-1932	» » 12,5 × 23	» » 22
	19-X-1932	» » 14 × 25	» » 25
4) *Ter...*			
	8-III-1933	» » 12 × 22	» » 15
	4-V-1933	» » 12 × 22	» » 15
	12-V-1933	» » 14 × 22	» » 18
5) *D. Mar...*			
	7-X-1932	» » 11 × 21	» » 18
	10-X-1932	» » 10,5 × 21	» » 15
	13-X-1932	» » 8 × 20	» » 8
	15-X-1932	» » 9 × 20	» » 9
	22-X-1932	» » 9,5 × 21	» » 11
	25-X-1932	» » 10 × 21	» » 14
	11-XI-1932	» » 10 × 21	» » 15
6) *Med...*			
	13-III-1932	» » 9 × 23	» » 12
	21-III-1932	» » 10 × 24	» » 18
7) *Pert...*			
	30-III-1932	» » 8 × 21	» » 12
	24-IV-1932	» » 9 × 22	» » 14
8) *Giord...*			
	19-XI-1932	» » 10 × 22	» » 14
	23-XI-1932	» » 12 × 22	» » 18
	2-XII-1932	» » 10,5 × 22	» » 16
9) *Rugg...*			
	3-I-1932	» » 8 × 23	» » 12
	4-I-1932	» » 8,5 × 26	» » 14
	15-I-1932	» » 9 × 28	» » 21
	19-I-1932	» » 8,5 × 28	» » 18
10) *Cap...*		» » 10 × 25	» » 16
11) *Stab Michele*			
	24-I-1933	» » 10 × 26	» » 16

Caso / data						
12) *B. Margherita*						
4-XII-1931	»	»	7 × 32	pressione venosa		24
9-XII-1931	»	»	9 × 24	»	»	22
9-I-1932	»	»	6,5 × 21	»	»	20
25-I-1932	»	»	5 × 20	»	»	18
13-III-1932	»	»	4,5 × 17,5	»	»	15
1-IV-1932	»	»	4 × 16	»	»	12
13) *Cap...*						
17-II-1932	»	»	6,5 × 20	»	»	18
13-IV-1932	»	»	9 × 24	»	»	22
5-V-1932	»	»	7 × 17	»	»	14
14) *Tu...*						
8-IV-1932	»	»	11,6 × 23	»	»	21
12-IV-1932	»	»	11 × 22,5	»	»	16
15) *De L. Ercole*						
2-V-1931	»	»	11,5 × 25	»	»	20
21-V-1931	»	»	11,5 × 28	»	»	26
16) *Bal...*						
3-I-1931	»	»	12 × 26		»	19
17) *Salb...*						
. . . .	»	»	11 × 23	»	»	17
18) *Ba. .*						
19-XI-1932	»	»	10 × 23	»	»	18
19) *Cel...*						
10-X-1932	»	»	8,5 × 21	»	»	17
20) *Laur...*						
16-III-1933	»	»	9 × 20	»	»	22
21) *F. Margherita*						
14-VI-1932	»	»	12 × 23	»	»	21

Come per il calibro, così si osservano modificazioni di forma. Il più delle volte con l'aumento del calibro si osserva una sempre più spiccata tendenza ad abbandonare la forma lanceolata per quella a fiasco e sopratutto a raggiungere una certa simmetria fra i due contorni (laterale e mediale) dell'ombra, v. fig. 32 (9). Però in alcuni casi nei quali il decorso dell'arco dell'azygos porta la porzione mediale della parete di questa in istretto contatto e in aderenza quasi perfetta con la parete del grosso bronco di destra, questa, essendo notevolmente più rigida, imprime la propria forma a quella della parete del vaso; il quale quindi non potrà aumentare il lume che dal lato più esterno. Ne viene allora alla indagine radiologica, con l'ingrandirsi dell'ombra, l'esagerarsi delle differenze di curvatura fra il limite mediale e il laterale dell'ombra; come si osserva nel caso Jac. (v. fig. 32) (10).

Mentre poi in generale negli individui normali le modificazioni del calibro dell'azygos avvengono quasi totalmente per aumento del loro diametro trasverso, in tutti questi casi patologici nei quali l'ingrandimento dell'ombra è dovuto a profonda alterazione di circolo, aumenta notevolmente, come abbiamo visto, anche il diametro verticale. E di ciò dobbiamo ben tener conto nelle misurazioni.

Un ingrandimento della v. azygos è costantemente segno di au-

mento della P. V., però non si deve ritenere che questi due dati siano paralleli in ragione quantitativa. Come per la pressione V. abbiamo delle variazioni notevoli entro i limiti normali, così altrettanto si hanno variazioni individuali nell'ombra della V. A., però in maggiore estensione, tanto che nel campo patologico e clinico non può e non deve ritenersi anormale se non quello ingrandimento che supera, in senso assoluto e quantitativo, i limiti massimi delle variabilità normali.

Come abbiamo già accennato nei normali esistono differenze individuali notevoli nella forma, grandezza e opacità dell'azygos, anche in rapporto a diversità del suo decorso.

Anche nei casi patologici ci siamo trovati di fronte alle medesime difficoltà. Per alcune malattie (ad esempio, insufficienza della tricuspide) tale è l'ingrandimento dell'ombra che a prima vista si può dare un giudizio anche assoluto. Ma già negli scompensi cardiaci alcuni casi a pressioni venose alte (26-27) danno immagini con calibro trasverso di poco superiore, ad es., alle massime già presentate da normali. In uno, ad es., dei nostri malati che presentava 23 di P. V. si sono avuti diametri dell'ombra dell'azygos di poco superiori a quelli di un altro che aveva 9 mm. di P. V. Non si possono quindi prendere nemmeno nei casi patologici i diametri dell'ombra dell'azygos come dati assoluti di giudizio. Hanno invece assoluta importanza le variazioni di calibro di uno stesso P.; variazioni che decorrono strettamente parallele a quelle della P. V., quando questa abbia origine centrale.

In 26 mitralici (stenosi ed insufficienza) in compenso clinico perfetto o relativo l'immagine dell'azygos apparve sempre più o meno grande rispetto alla media osservata nei normali; però sempre minore che nei cardiaci scompensati. Si comprende che in questi casi le variazioni di ampiezza e di forma siano pure minori, come minori appaiono le differenze di pressione venosa di origine centrale. Riporteremo qualche esempio:

1) *C. R. Elena* — v. fig. 32 (11)				
13-XI-1930	. . . .	azygos mm.	8,5 × 20	Pressione venosa 17
26-I-1931	. . . .	» »	9 × 21	» » 20
2-II-1931	. . . .	» »	8,5 × 21	» » 18
12-III-1933	. . . .	» »	8 × 20	» » 15
2) *G. Enzo*				
30-XII-1931	. . . .	» »	9 × 19	» » 15
15-I-1931	. . . .	» »	8 × 18	» » 12
29-IV-1933	. . . .	» »	8 × 18	» » 12
3) *N. Tullio*				
18-II-1932	. . . .	» »	6,5 × 18	» » 6
26-II-1932	. . . .	» »	7 × 18	» » 6
3-bis *P. Egisto*				
3-IV-1933	. . . .	» »	7,5 × 20	» » 12
4) *M. Pia*				
15-V-1933	. . . .	» »	6 × 19	» » 10
5) *B. Anila*				
5-II-1933	. . . .	» »	5 × 17	» » 12
6) *P...*				
25-III-1933	. . . .	» »	6,5 × 20	» » 12

7) *B. Cecilia*						
	20-V-1933	»	»	6 × 19	Pressione venosa	12
8) *B. Vittorio*						
	29-V-1933	»	»	7 × 25	» »	9
	6-VI-1933	»	»	6,5 × 25	» »	8
9) *B. Elena*						
	31-V-1933	»	»	8 × 25	» »	11
10) *S. Giulio*						
	3-I-1933	»	»	7 × 24	» »	14
	12-I-1933	»	»	6 × 24	» »	10
	18-I-1933	»	»	6 × 24	» »	10
11) *G. Altomira*						
	7-VI-1933	»	»	8 × 21	» »	10
12) *G. Maria*						
	21-III-1933	»	»	9,5 × 23	» »	14
13) *F. Antonio*						
	10-X-1932	»	»	9 × 22	» »	16
	12-X-1932	»	»	8,5 × 22	» »	13
14) *C. Luisa*						
	6-III-1933	»	»	9 × 24	» »	14
15) *F. Gino*						
	30-I-1932	»	»	7,5 × 25	» »	12
16) *M. Maria*						
	17-III-1932	»	»	7 × 21	» »	12
17) *V. Bruna*						
	10-II-1933	»	»	8 × 22	» »	10
18) *U. Isolina*						
	8-II-1932	»	»	7 × 20	» »	11
19) *S. Italia*						
	30-12-1932	»	»	7 × 21	» »	10
20) *M. Luigi*						
	29-III-1933	»	»	6 × 19	» »	10
21) *M. Carlo*						
	12-XII-1932	»	»	6,5 × 20	» »	10
22) *R. Elda*						
	22-V-1932	»	»	5,5 × 18	» »	14
23) *G. Maria*						
	18-X-1932	»	»	5,5 × 18	» »	12
24) *A. Luigi*						
	4-V-1933	»	»	6 × 20	» »	12
25) *C. Giuseppina*						
	. . . .	»	»	7 × 21	» »	10

Al contrario in tutti gli aortici non scompensati, osservati da noi, l'immagine dell'azygos si è strettamente mantenuta nei limiti normali e in tutti i nostri radiogrammi ha presentato scarse modificazioni che rientrano nei li-

miti constatati fisiologicamente: tutto ciò nonostante la p. v. si presentasse quasi costantemente aumentata. Si presentava però, costantemente, in tutti questi casi, più o meno evidenti un polso venoso penetrante (Eppinger).

1) *S. Luisa*			
16-I-1932	azygos mm.	4 × 15	Pressione venosa 19
23-I-1932	» »	4 × 15	» » 14
3-III-1932	» »	3,5 × 14	» » 18
19-V-1932	» »	4 × 15	» » 16
2) *M. Gino*			
6-V-1933	» »	4,8 × 16	» » 16
23-V-1933	» »	4,5 × 16	» » 18
3) *T. Aldo*			
10-II-1933	» »	6 × 20	» » 18
14-II-1933	» »	6,5 × 20	» » 17
4) *D. V.*			
22-XII-1931	» »	4,5 × 16	» » 15
13-I-1932	» »	4 × 16	» » 14
5) *R. Francesco*			
20-XII-1931	» »	3,5 × 15	» » 18
6) *R. Mario*			
20-XI-1932	» »	4,5 × 16	» » 16
7) *M. Margherita*			
10-V-1933	» »	4,5 × 16	» » 15
8) *C...*			
6-X-1932	» »	5 × 15	» » 14

Abbiamo potuto osservare anche 4 aneurismatici; uno dell'ascendente, uno dell'arco, uno della discendente, e uno fusiforme, che avendo avuto inizio a metà dell'ascendente, si estendeva a tutto l'arco e alla discendente. Anche in questi casi l'ombra dell'azygos non è stata mai notevolmente ingrandita, anche quando la pressione venosa si dimostrava aumentata.

1) *G...*			
12-V-1933	azygos mm.	5 × 18	Pressione venosa 18
2) *L...*			
10-V-1933	» »	6 × 20	» » 16
3) *R...*			
14-II-1933	» »	5,5 × 18	» » 8
4) *U...* — v. fig. 32 (12)			
5-III-32	» »	6 × 15	» » 12

Così nei casi di ipertensione di origine arteriosclerotica o renale la immagine dell'azygos si è presentata normale anche nei casi nei quali si sono osservate ipertensioni venose, purchè si trattasse di istati di compenso. Questi casi corrispondono a quelli nei quali da uno di noi è stato dimostrato, come nei casi di insufficienza aortica, che l'ipertensione venosa dipende più che da fattori centrali da cause periferiche. Il reperto di polso venoso penetrante (Eppinger) e lo studio della utilizzazione periferica dell'ossigeno ci dimostra infatti in tutti questi casi una aumentata velocità circolatoria ve-

nosa, conseguenza, nella maggioranza dei casi, di un alterato freno da parte dei capillari. Diamo qualche esempio di casi di ipertensione arteriosa, di origine arteriosclerotica (i primi 8 casi), o renale (gli altri).

1) *L...*		azygos	mm.	4,5 × 16	Pressione venosa	12
2) *M...*		»	»	4 × 17	» »	10
3) *C...*	9-XII-1931	»	»	4,5 × 16,5	» »	10
4) *M...*	30-I-1932	»	»	5 × 16	» »	9
5) *G...*	4-IV-1933	»	»	4 × 15	» »	12
6) *C. Augusto*	4-V-1933	»	»	4 × 20	» »	12
7) *G. Anna*	26-XI-1932	»	»	4 × 15	» »	8
8) *Di G...*	11-XI-1932	»	»	3 × 16	» »	8
9) *S. Luigi*	29-III-1932	»	»	3,5 × 18	» »	7
10) *G...*		»	»	4 × 15	» »	9
11) *R...*	15-III-1933	»	»	4,5 × 15	» »	10
12) *F...*	30-I-1932	»	»	4,5 × 18	» »	12
13) *C...*	29-III-1933	»	»	4,5 × 19	» »	10
14) *C...*	27-III-1933	»	»	5 × 20	» »	11
15) *C...*	14-X-1932	»	»	4,5 × 16	» »	12

Altrettanto di casi per i casi di ipertonia arteriosa essenziale, con ipertensione venosa periferica:

1) *M. Melania*	7-I-1932	azygos	mm.	4 × 16	Pressione venosa	12
2) *K. Caterina*	1-X-1932	»	»	4 × 15	» »	16
3) *C. Iole* — v. fig. 32 (3)	23-II-1933	»	»	3 × 15	» »	14

I seguenti casi presentavano una insufficienza aortica con sindrome corriganica e ipertensione venosa periferica consecutiva; con polso venoso pene-

trante, osservato ponendo in relazione una vena del soggetto mediante un ago cannula, con un manometro ad acqua. L'immagine dell'azygos in essi non si mostrò ingrandita.

1) *M. Aldo* — v. fig. 32 (2)			
20-I-1932	. . . .	azygos mm. 7 × 20	Pressione venosa 18
14-I-1932	. . . .	» » 6,8 × 18	» » 17
2) *G...*			
19-XI-1932	. . . .		» » —
23-XI-1932	. . . .		» » 14,5
2-XII-1932	. . . .		» » 19

Un'altra categoria di malati può presentare variazioni bene evidenti del calibro della V. A.: è quella dei basedoviani. In genere essi non mostrano quasi mai aumenti notevoli del calibro del vaso (nei nostri casi non han superato un diametro trasverso superiore ai 9 mm. neppure in casi di notevole ipertensione venosa); però questo si riduce quando, durante il decorso decresca la pressione venosa, in relazione con lo stato del P. I casi che hanno presentato variazioni sono:

1) *S...*			
4-X-1932	. . . .	azygos mm. 6,5 × 22	Pressione venosa 18
25-I-1933	. . . .	» » 5,5 × 18	» » 14
2) *S...*			
18-IV-1932	. . . .	» » 7 × 20	» » 15
2-V-1932	. . . .	» » 9 × 25	» » 17
3) *Z...* — v. fig. 32 (cfr. 5 con 4)			
16-III-1932	. . . .	» » 5,5 × 25	» » 10
9-VII-1932	. . . .	» » 9 × 26	» » 12
4) *P...*	. . . .	» » 6,5 × 24	» » 8
5) *T...*			
2-V-1933	. . . .	» » 6,5 × 18	» » 9
6) *F...*			
15-V-1933	. . . .	» » 5 × 17	» »

Uguale tendenza a presentare l'immagine dell'azygos più grande che in genere si ha negli anemici perniciosi. Ma in questi P. il calibro dell'ombra della V. A. varia pochissimo col variare della pressione venosa, in seguito all'aggravarsi del processo o ai risultati della cura epatica. Nei 6 casi capitati alla nostra osservazione il calibro dell'azygos variò in questa misura:

1) *Di G...*			
4-VII-1932	. . . .	azygos mm. 11,5 × 22	Pressione venosa 16
24-II-1933	. . . .	» » 11 × 21	» » 14
2) *C...*			
16-V-1932	. . . .	» » 6 × 17	» » 9,5
3-VI-1932	. . . .	» » 5,5 × 16.5	» » 8
3) *P...*			
22-X-1932	. . . .	» » 8 × 22	» » 16
26-X-1932	. . . .	» » 7,5 × 21	» » 14

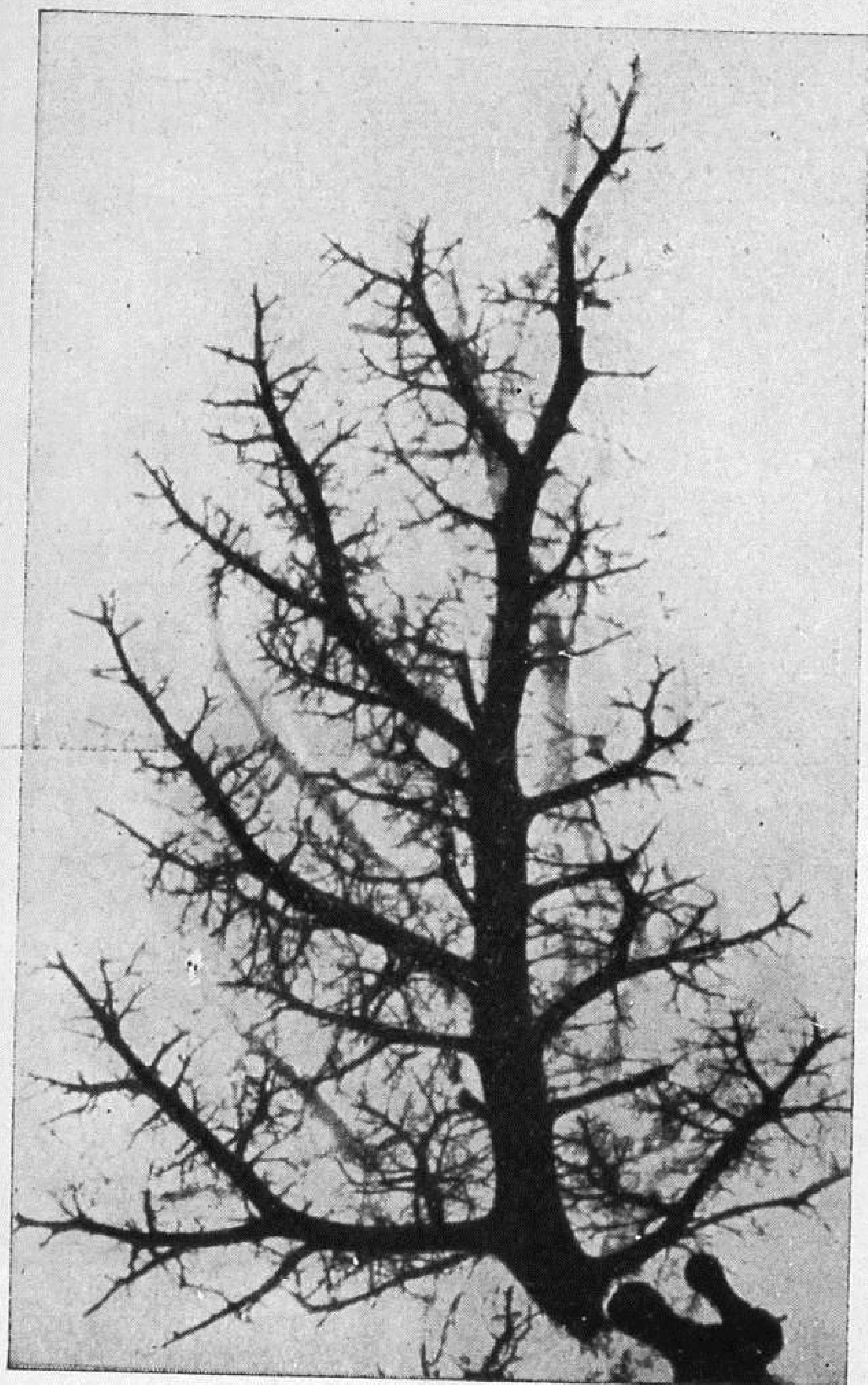


FIG. 1.



FIG. 2.

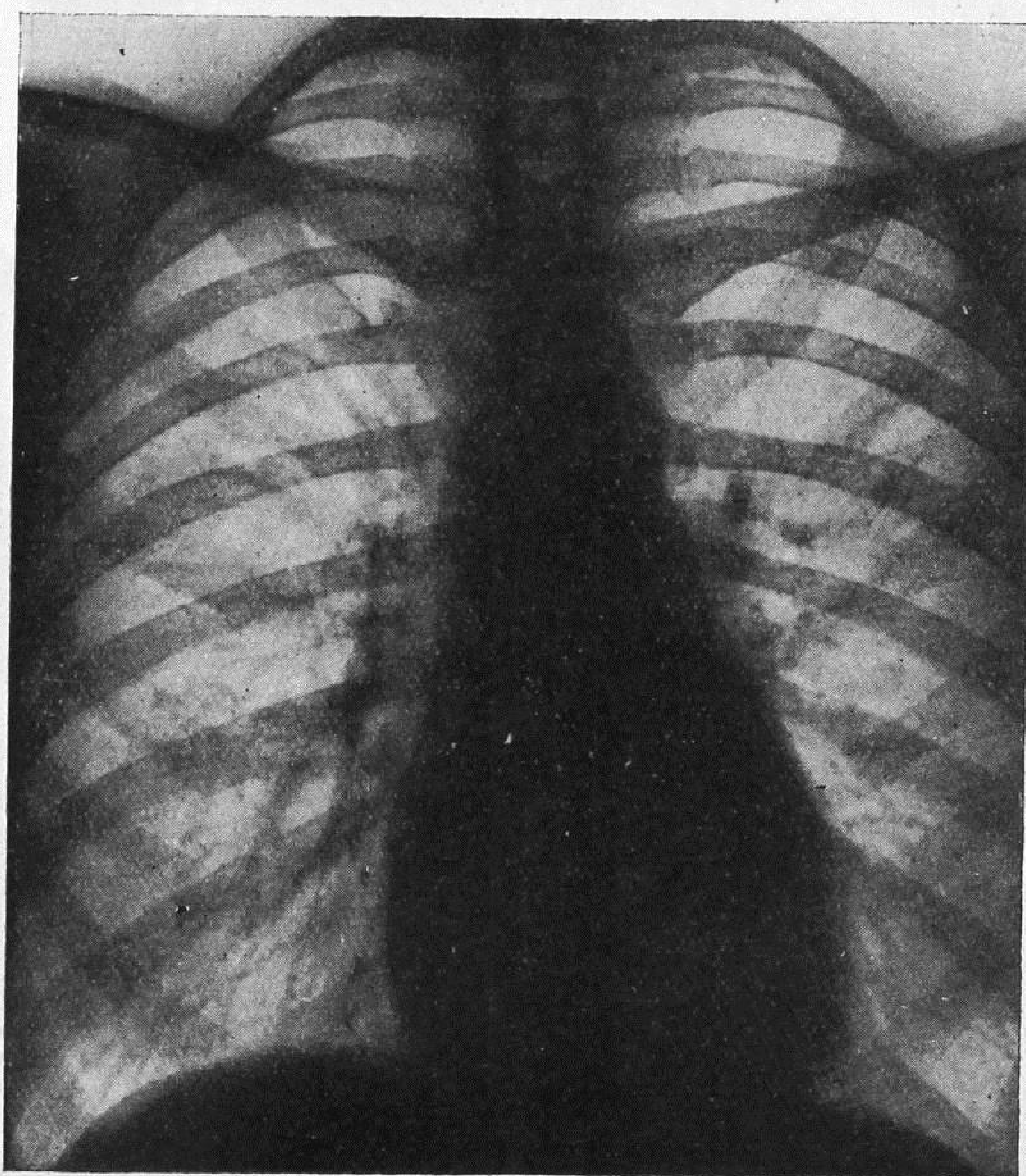


FIG. 3.

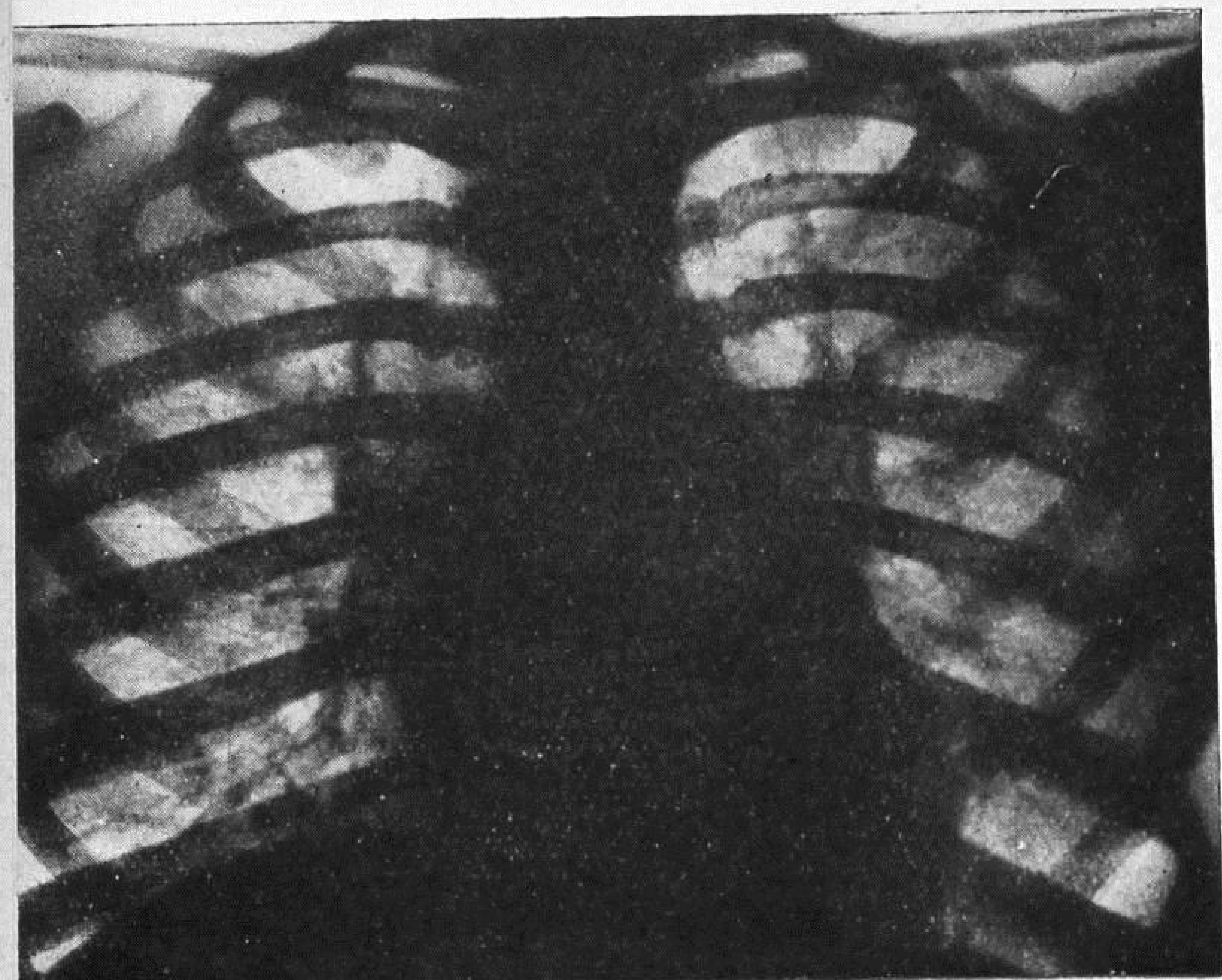


Fig. 4.

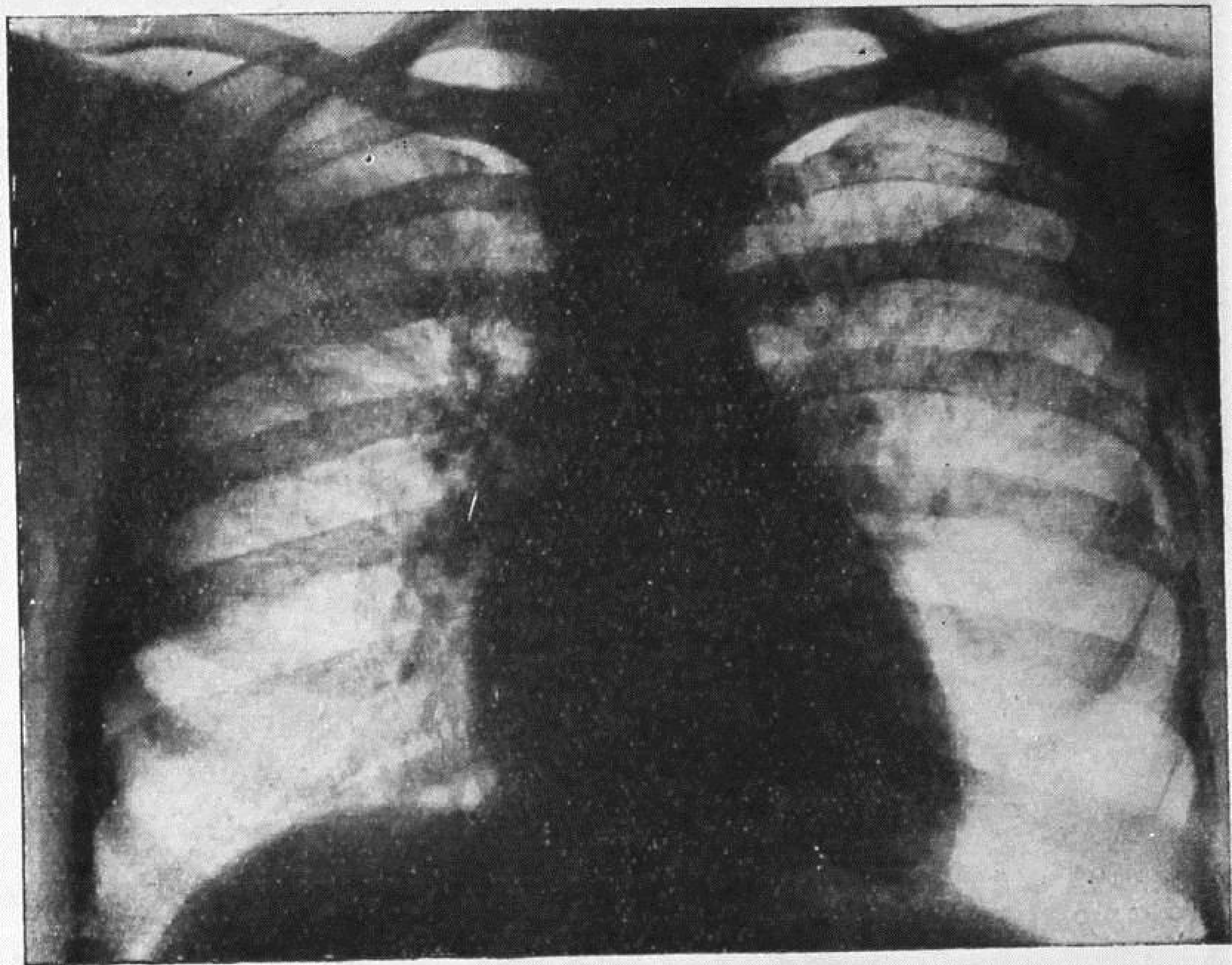


Fig. 5.

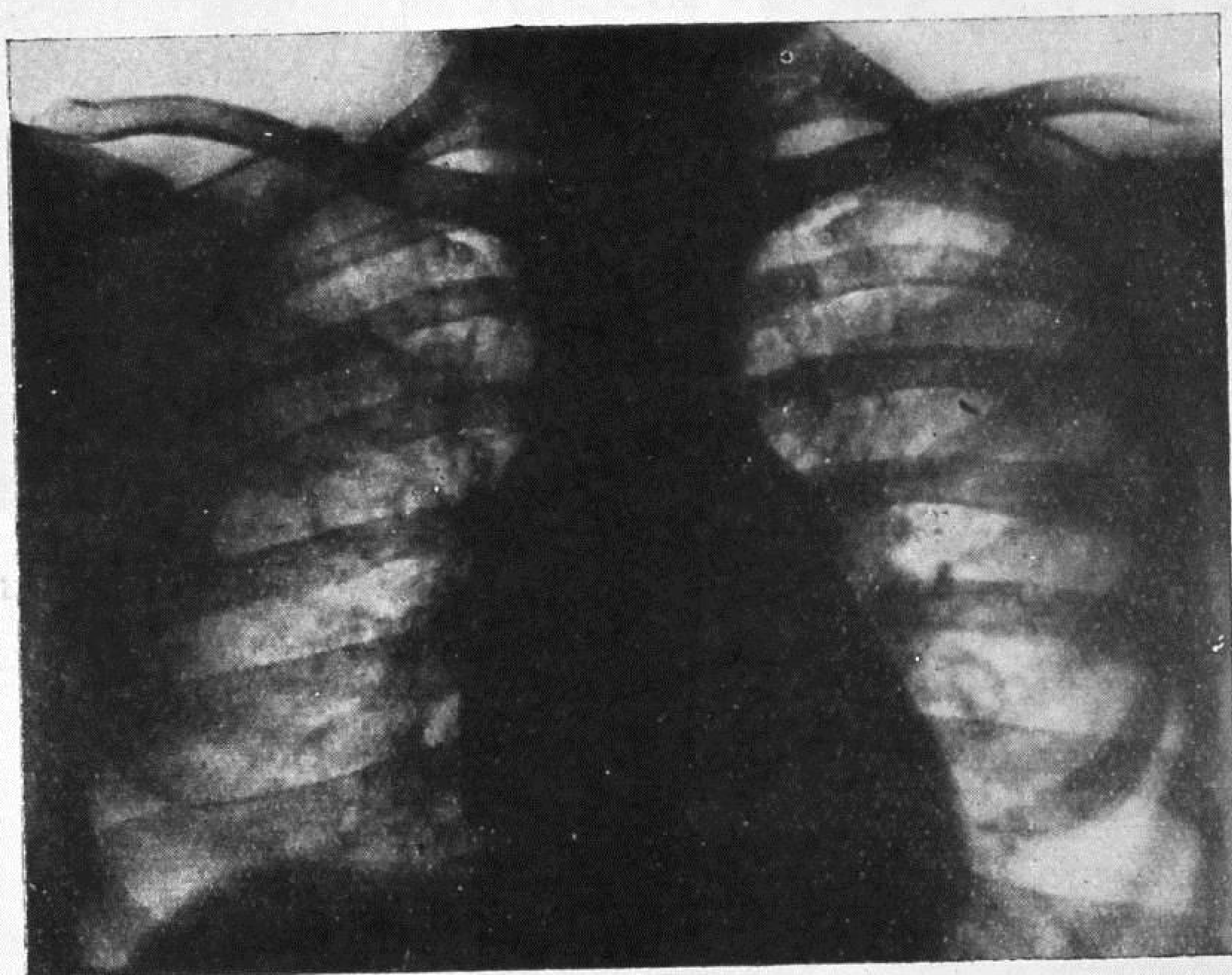


Fig. 6.

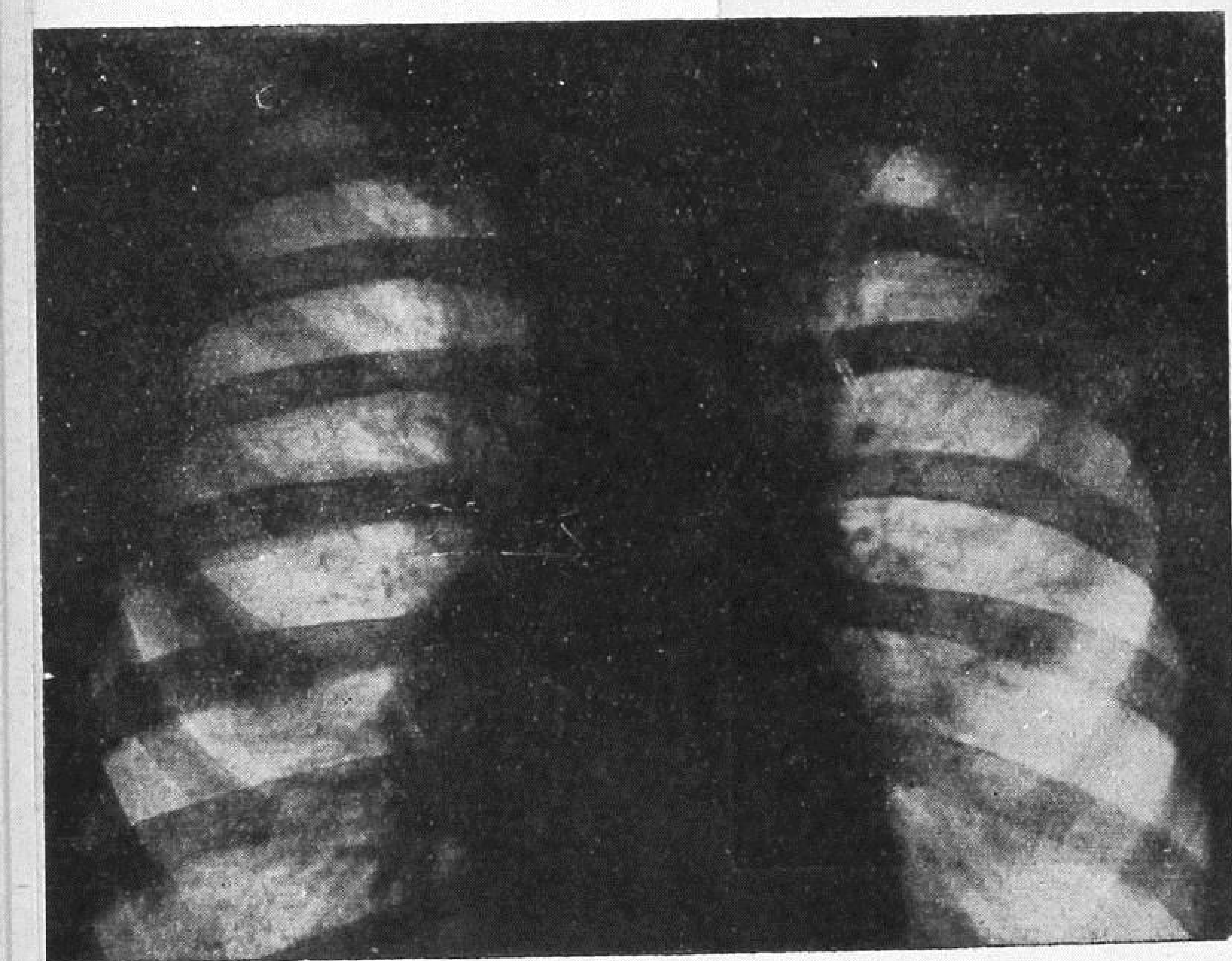


Fig. 7.

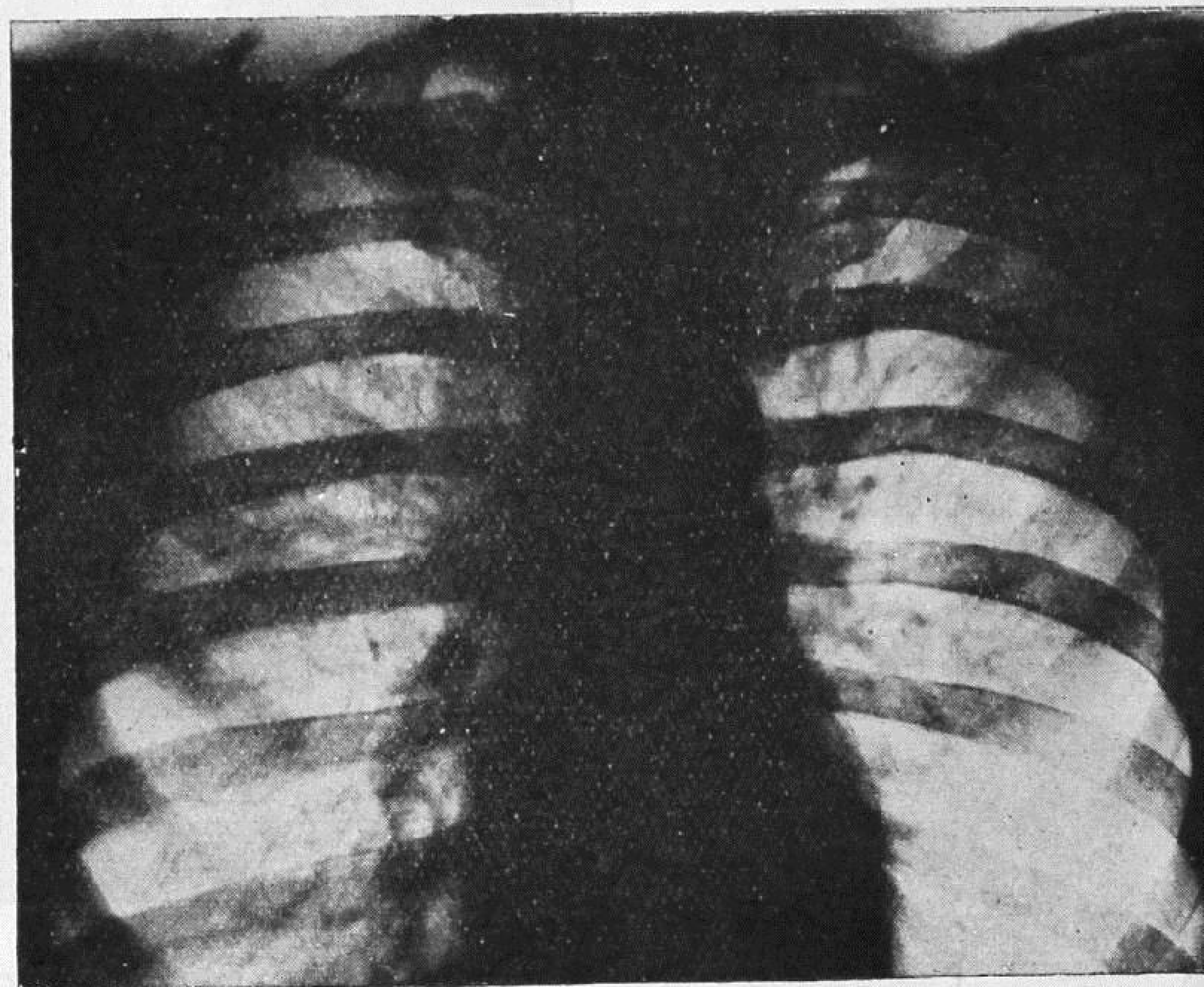


Fig. 8.

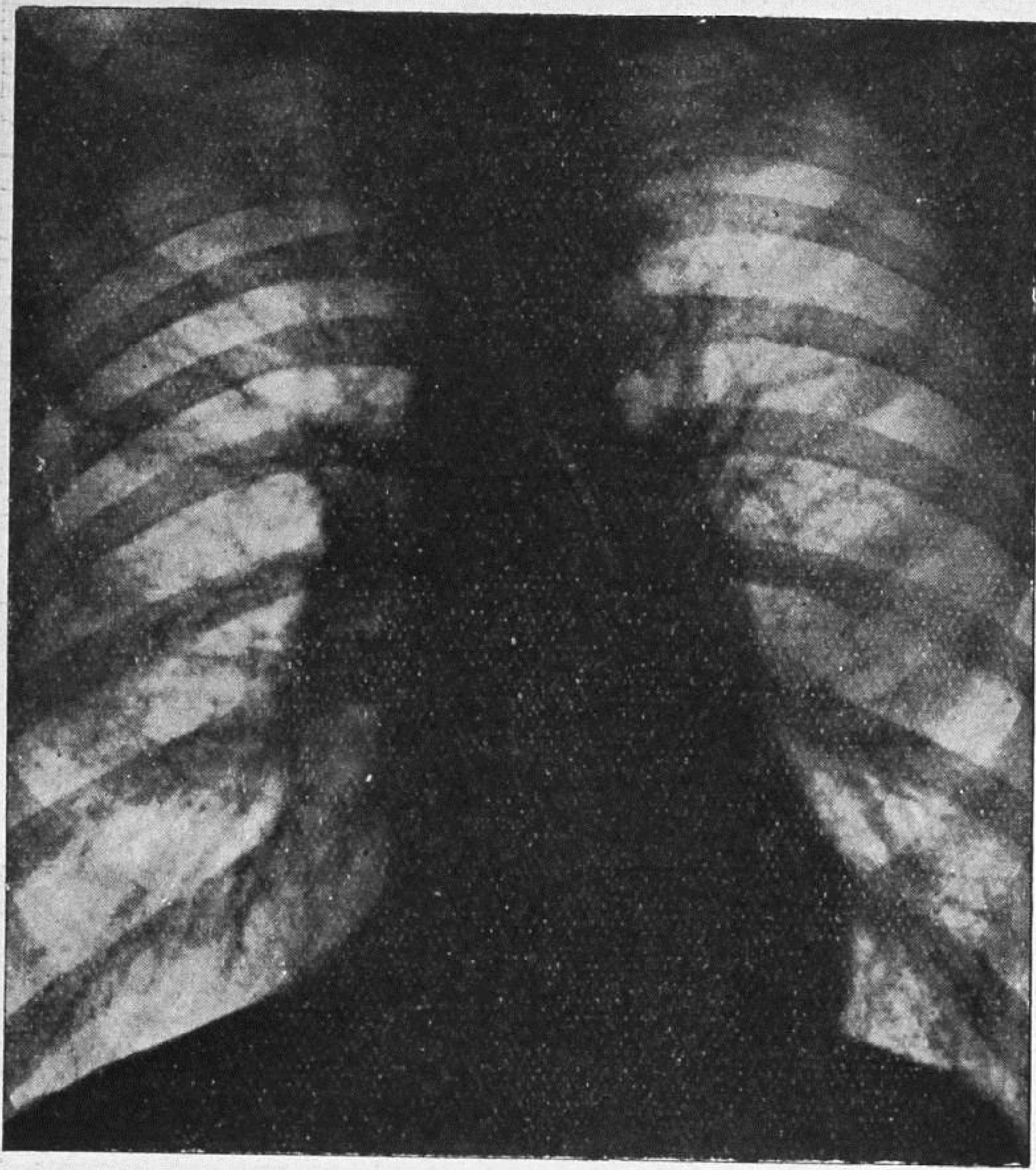


FIG. 9.

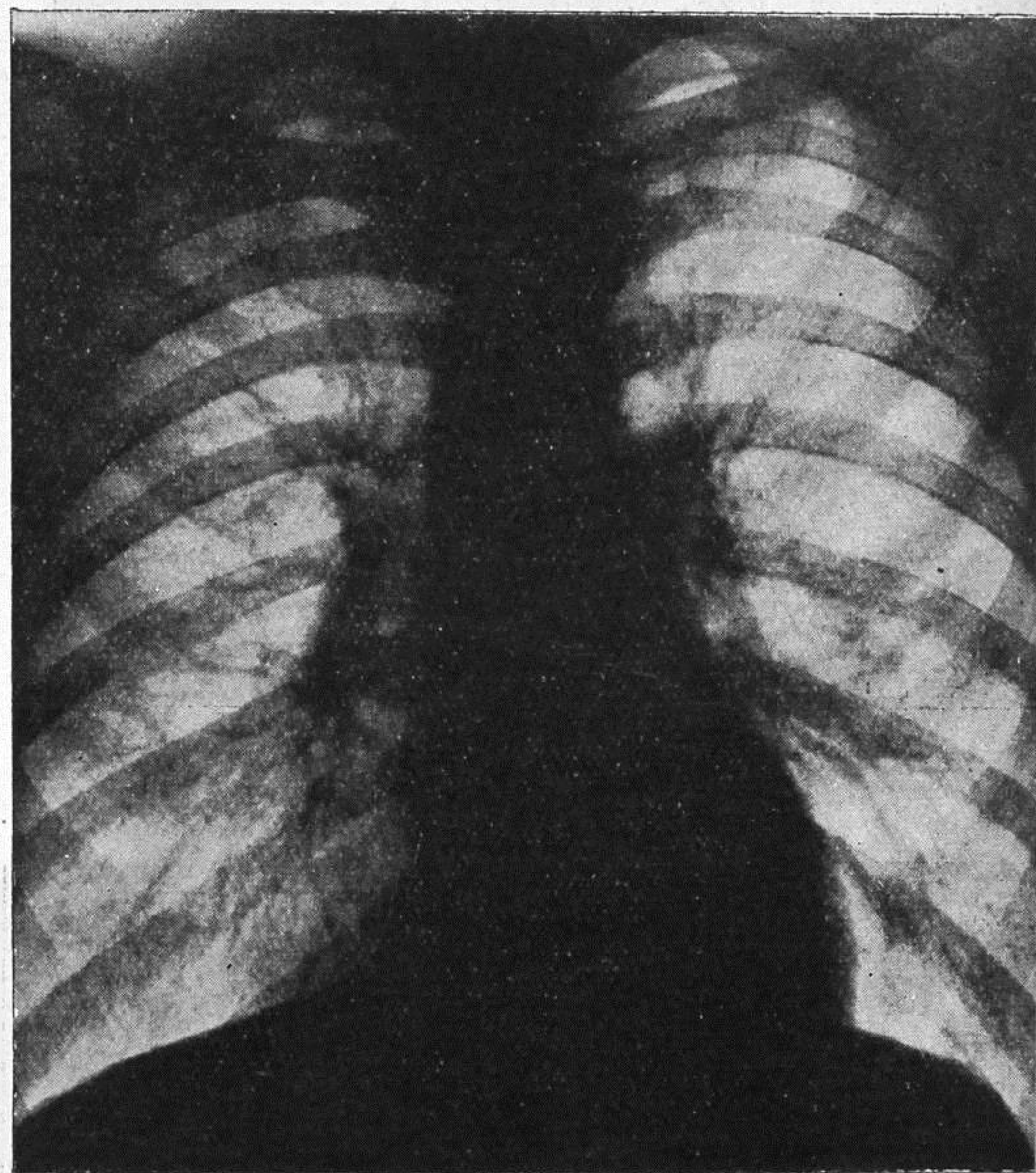


FIG 10.

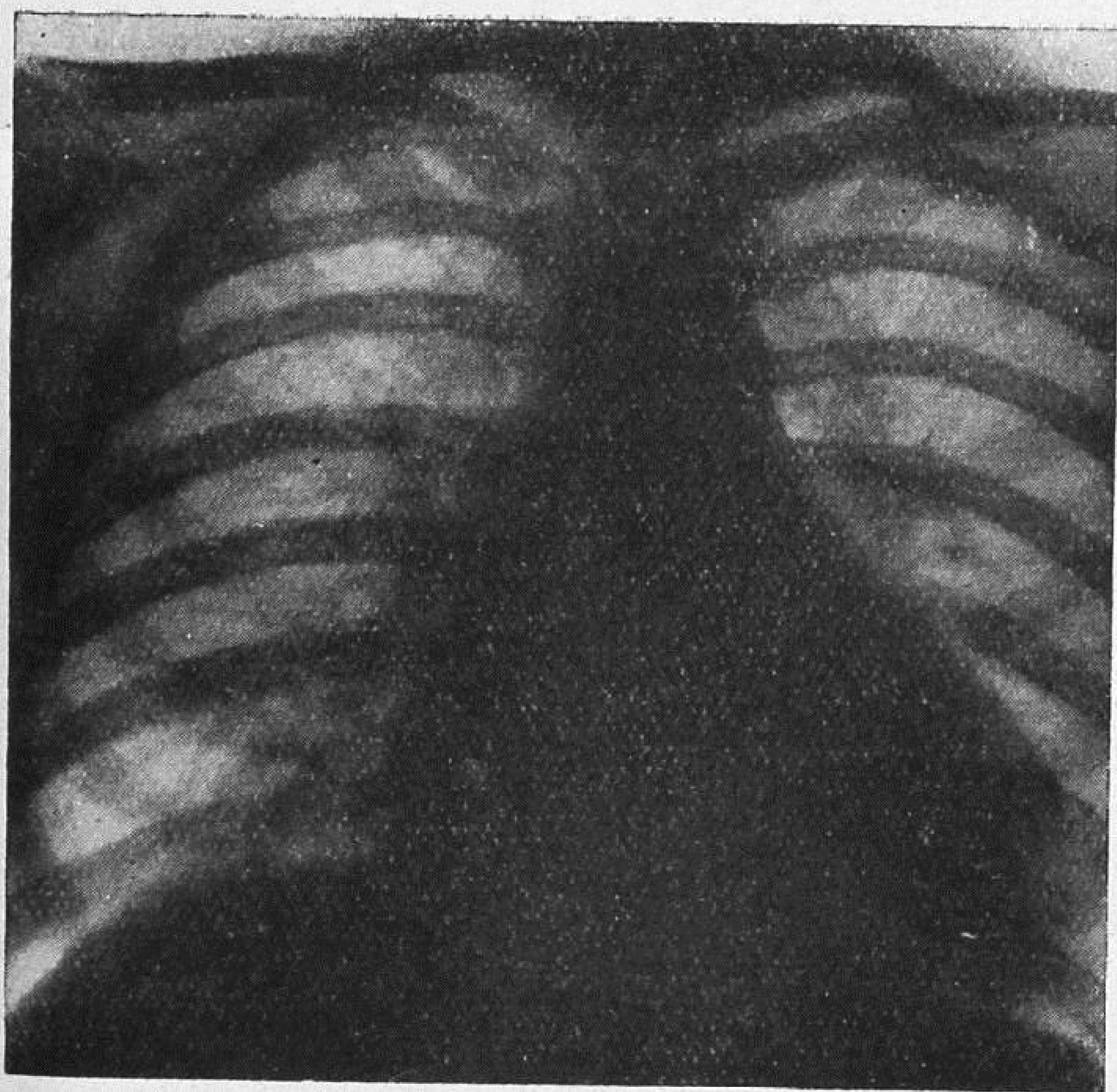


FIG 11.

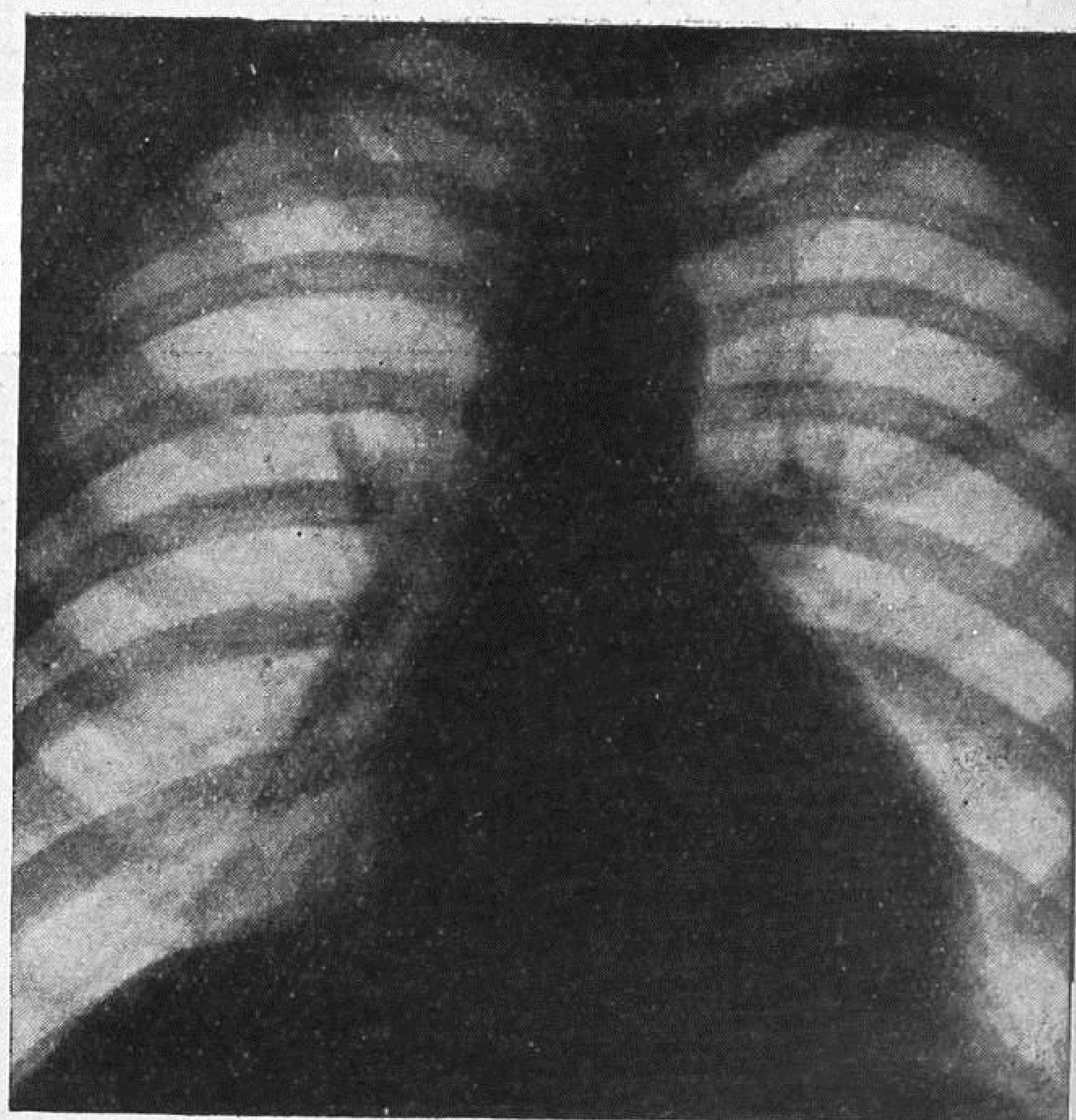


FIG. 12.

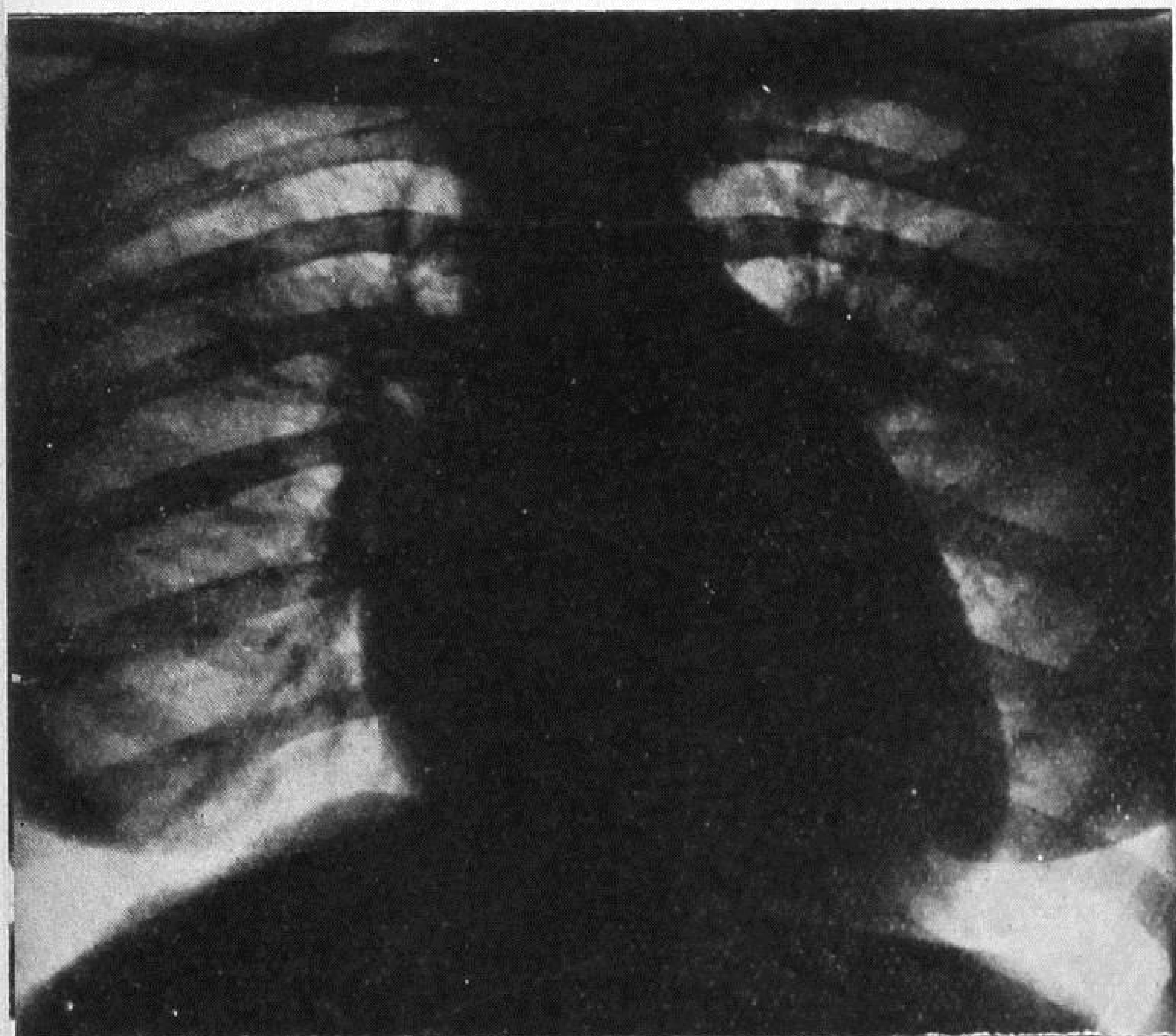


Fig. 13.

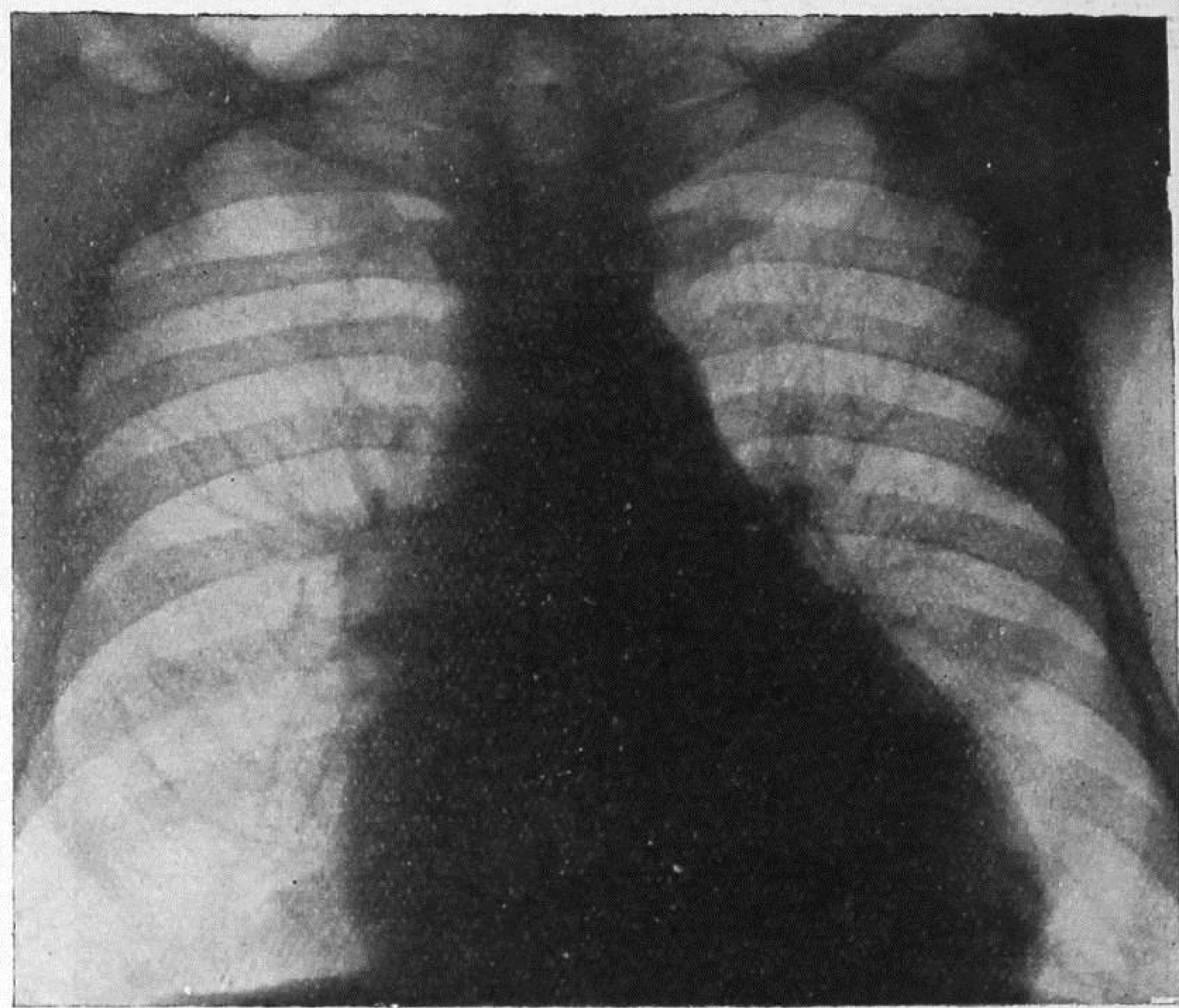


Fig. 14.

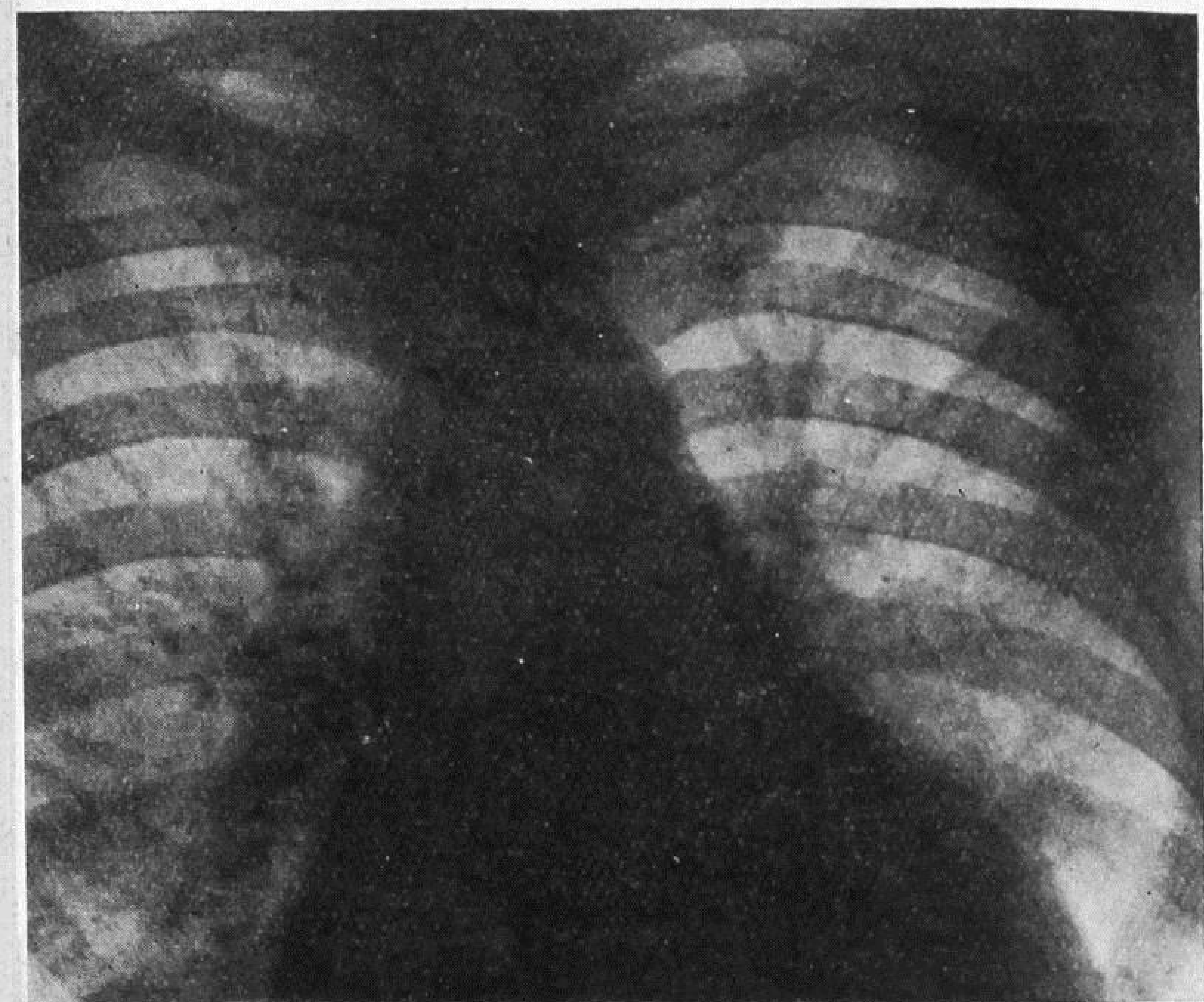


Fig. 15.

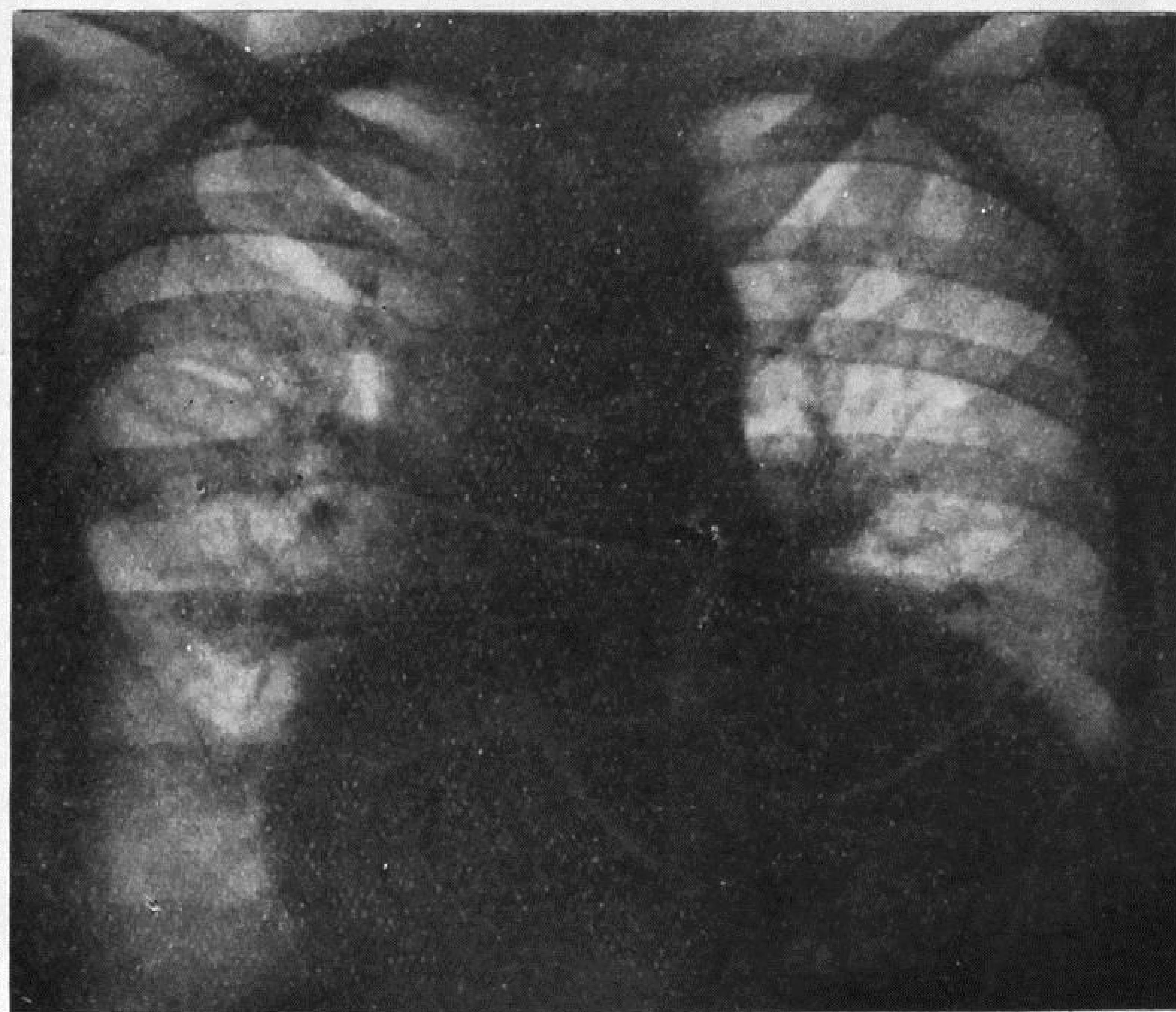


Fig. 16.

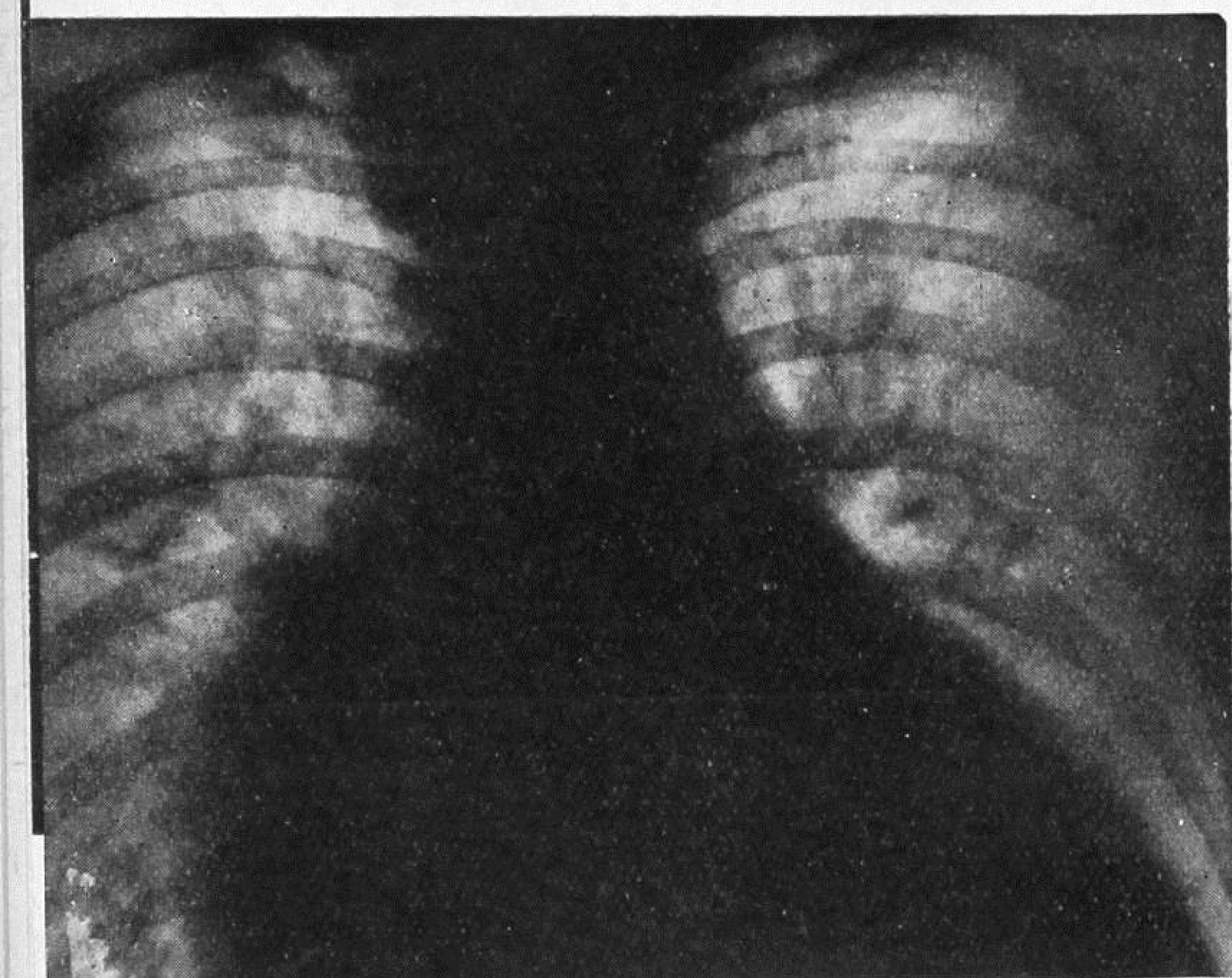
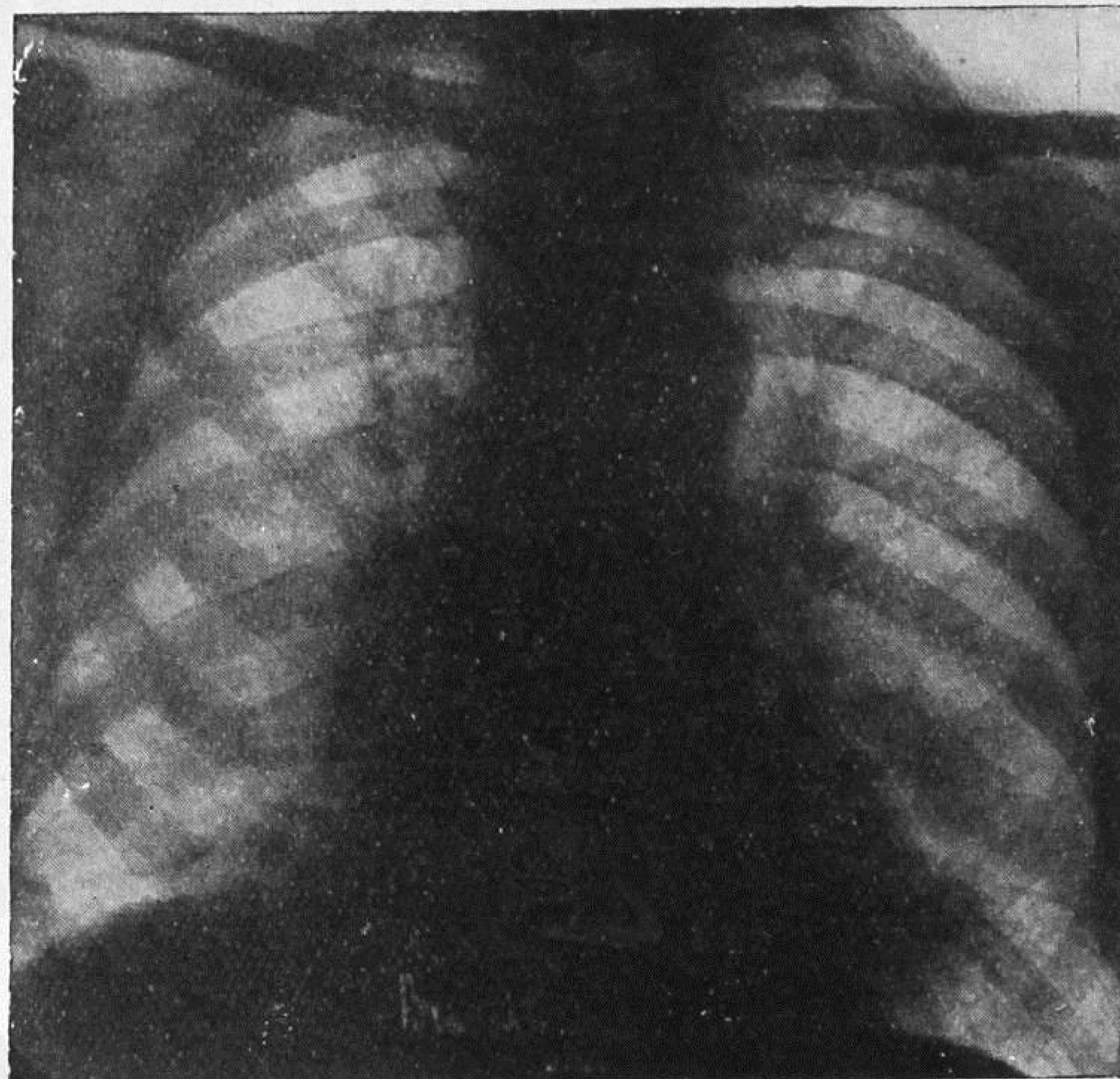


Fig. 17.



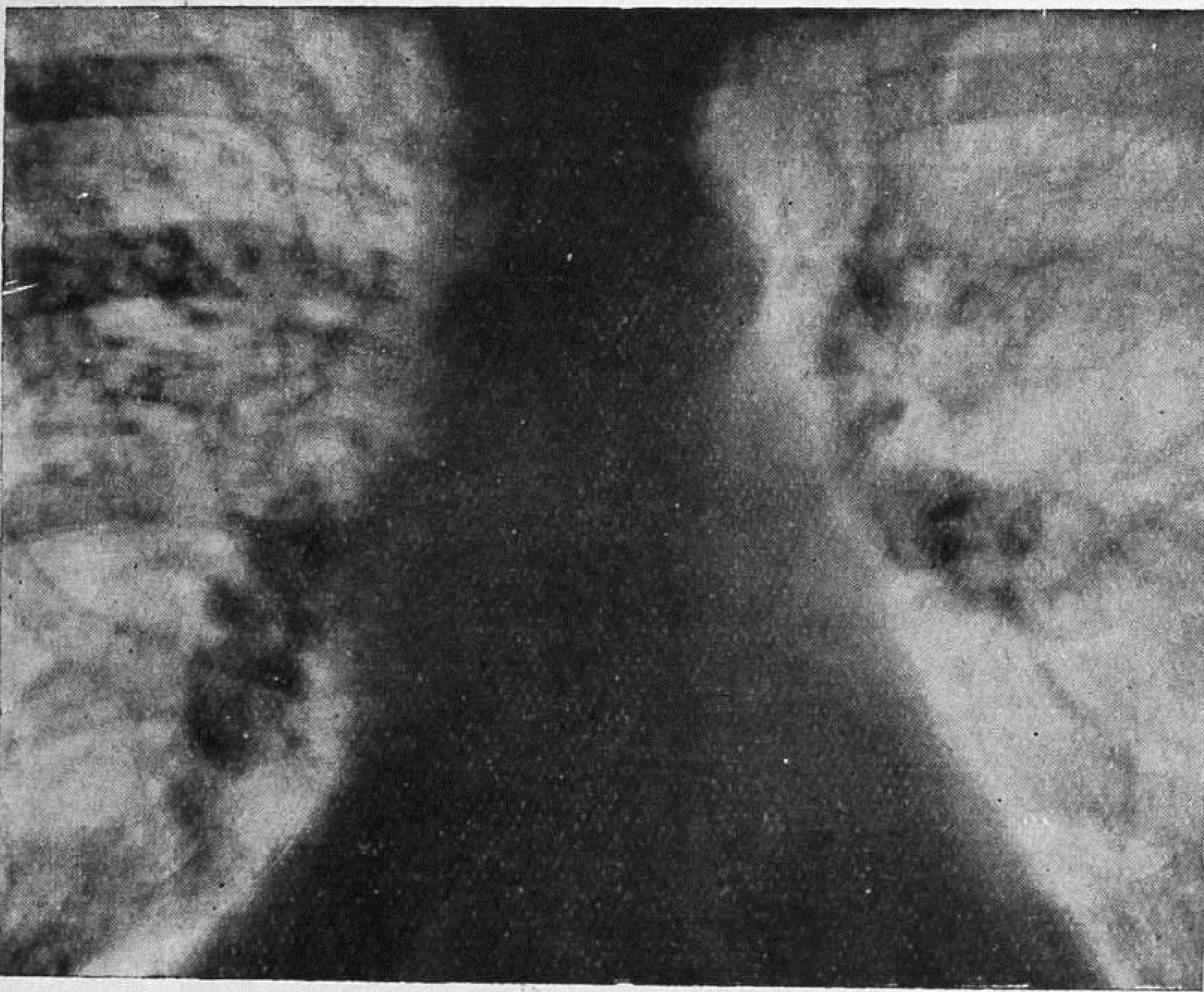


Fig 19.

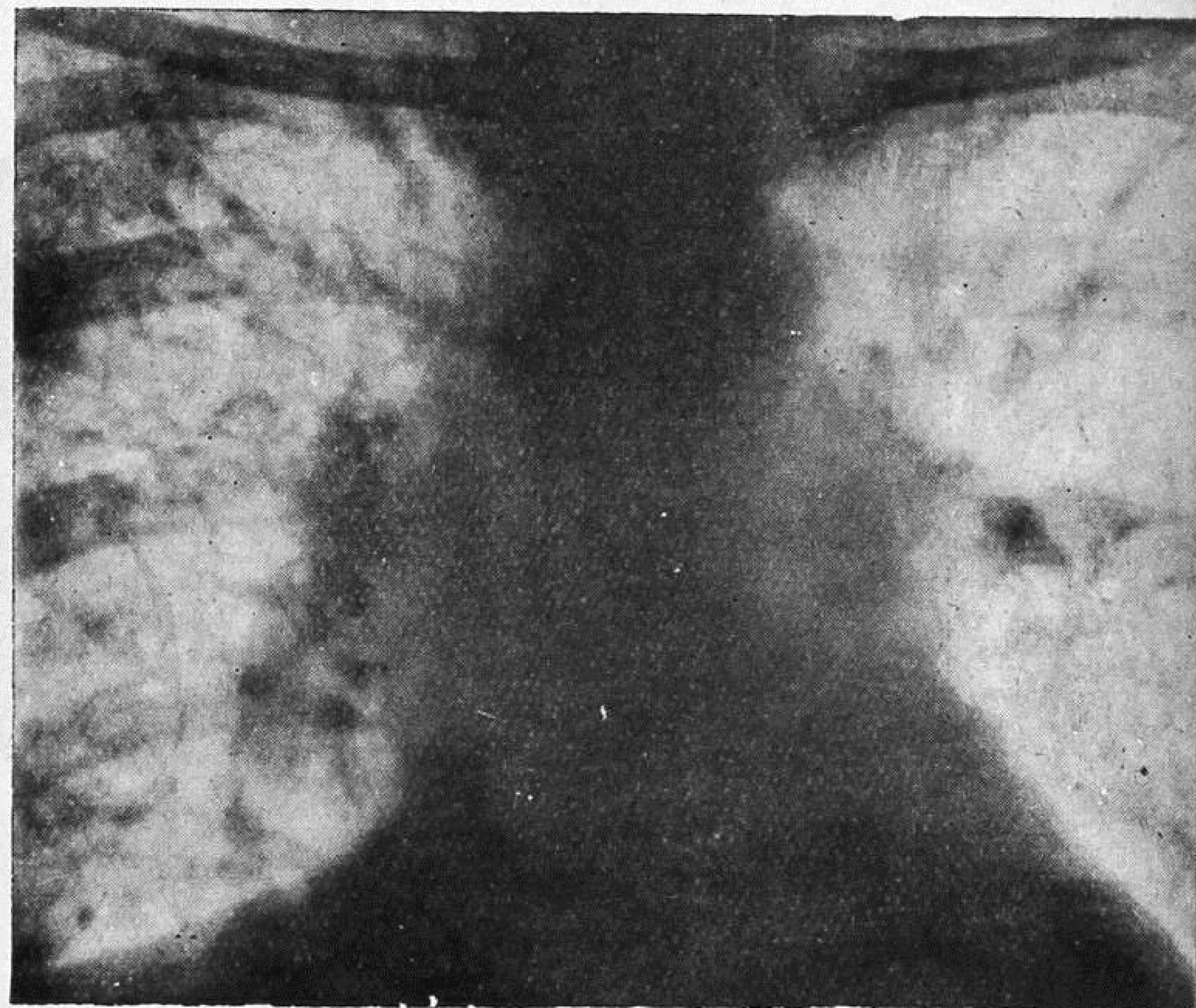


Fig. 20.

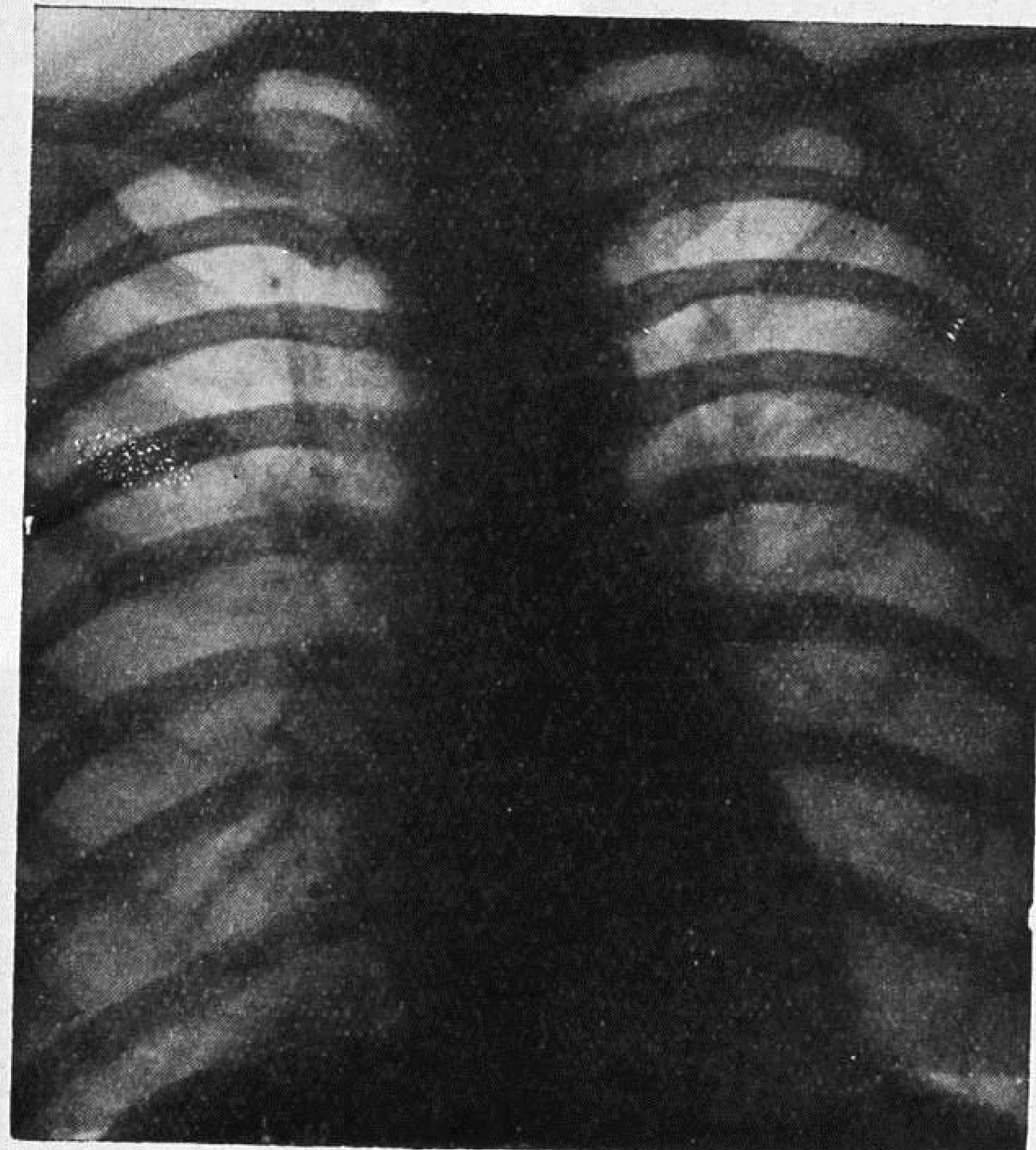


Fig. 21.

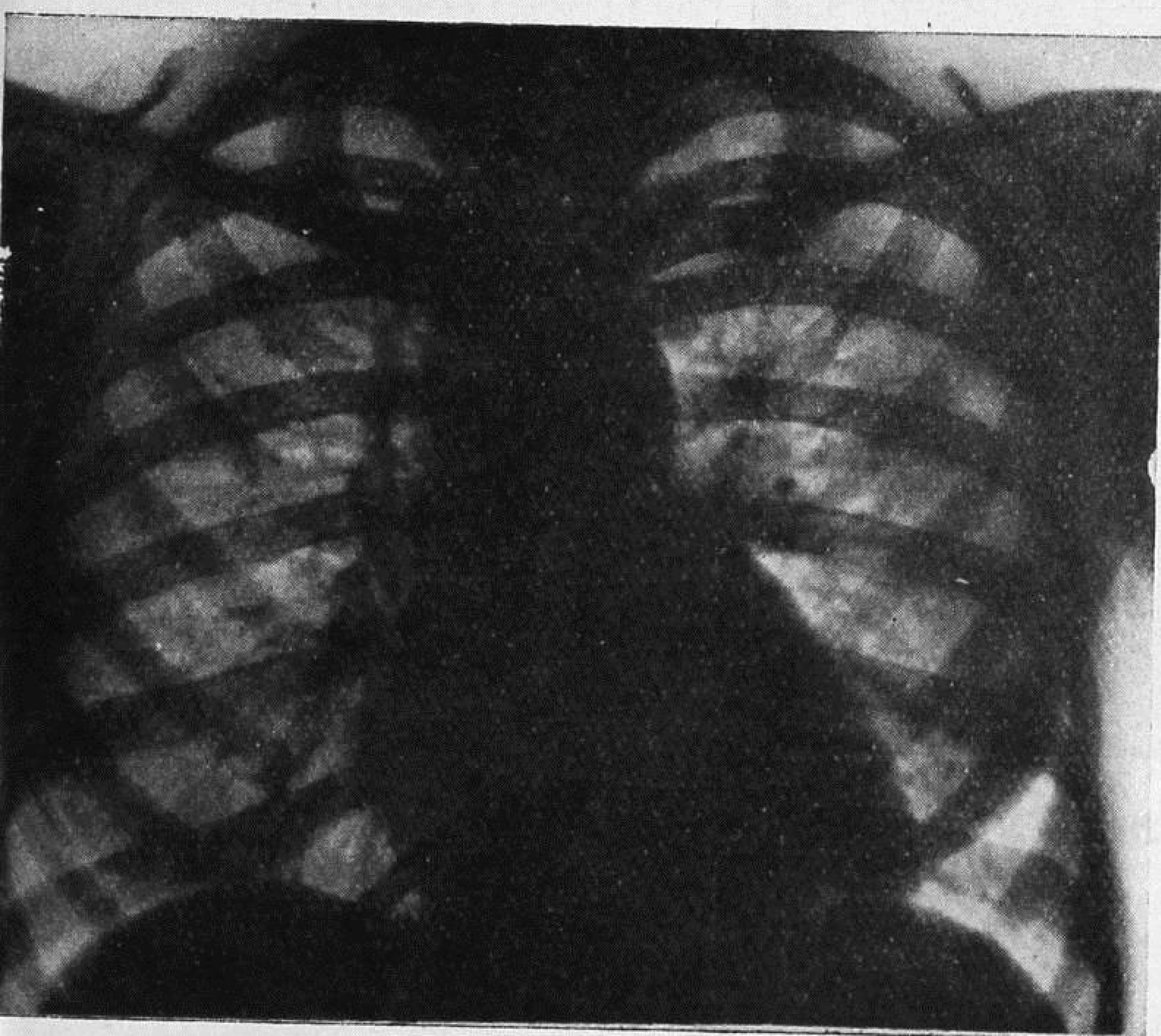


Fig. 22.

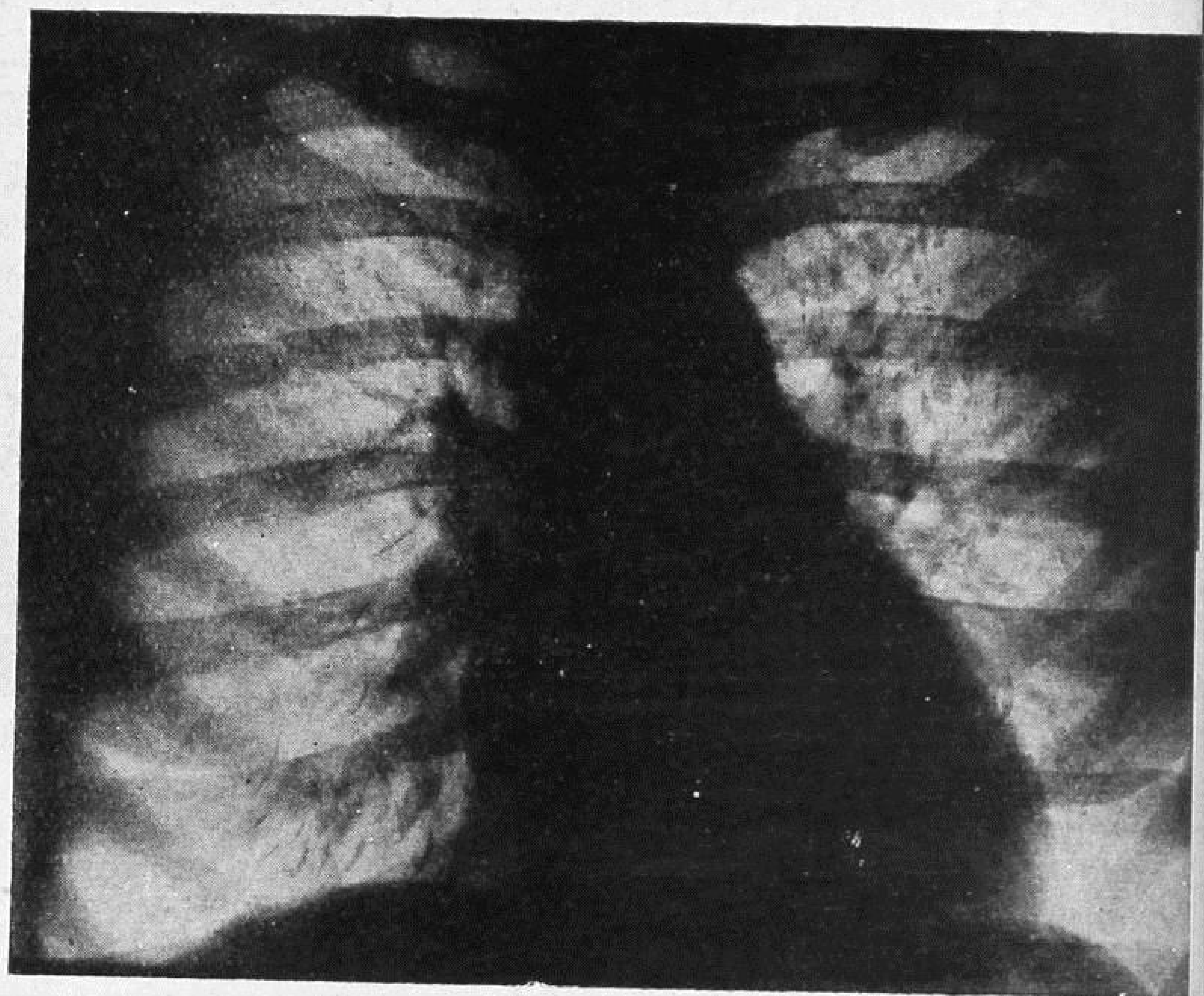


Fig. 23.



FIG. 24.



FIG. 25.



FIG 26.

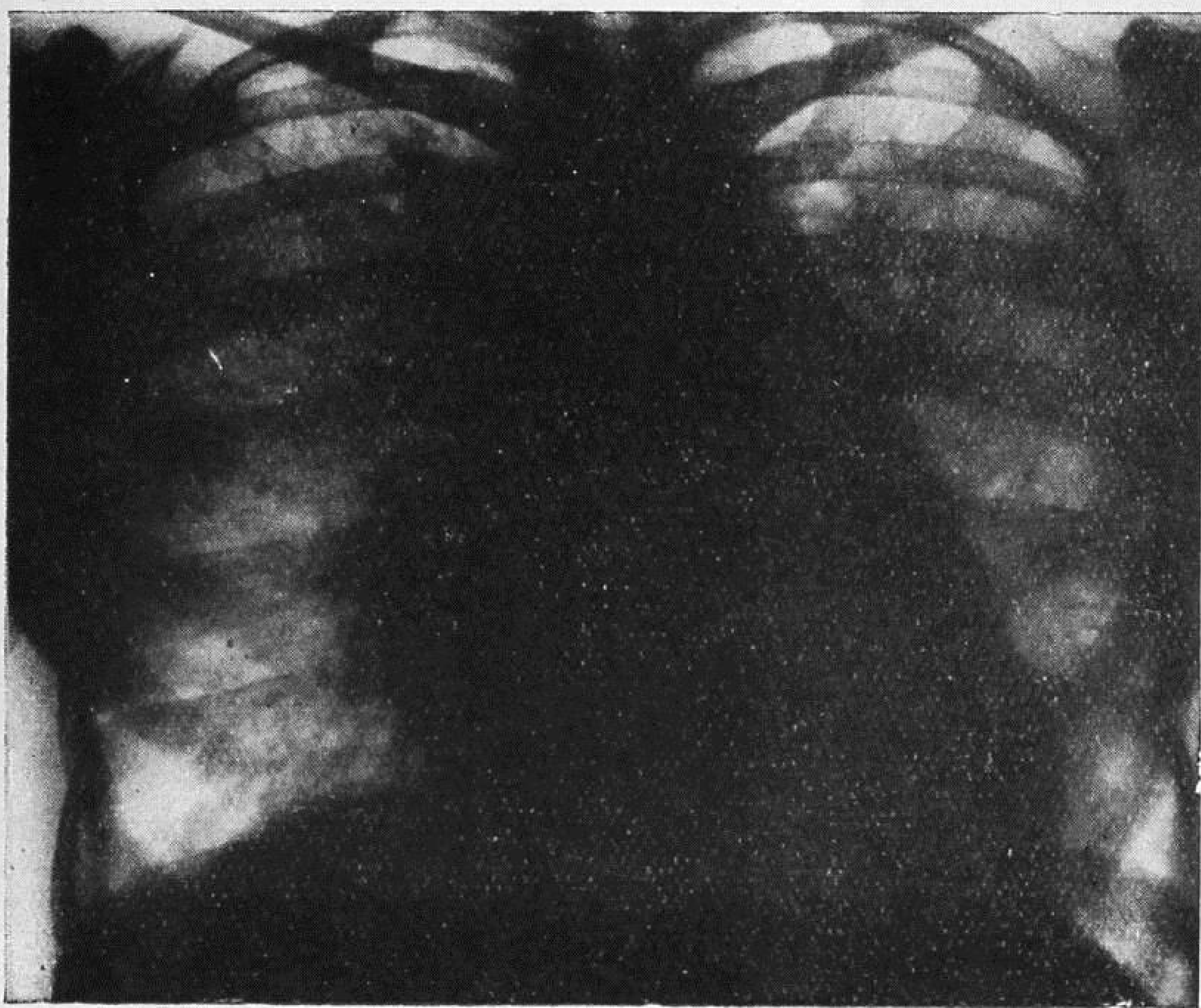


Fig. 27.

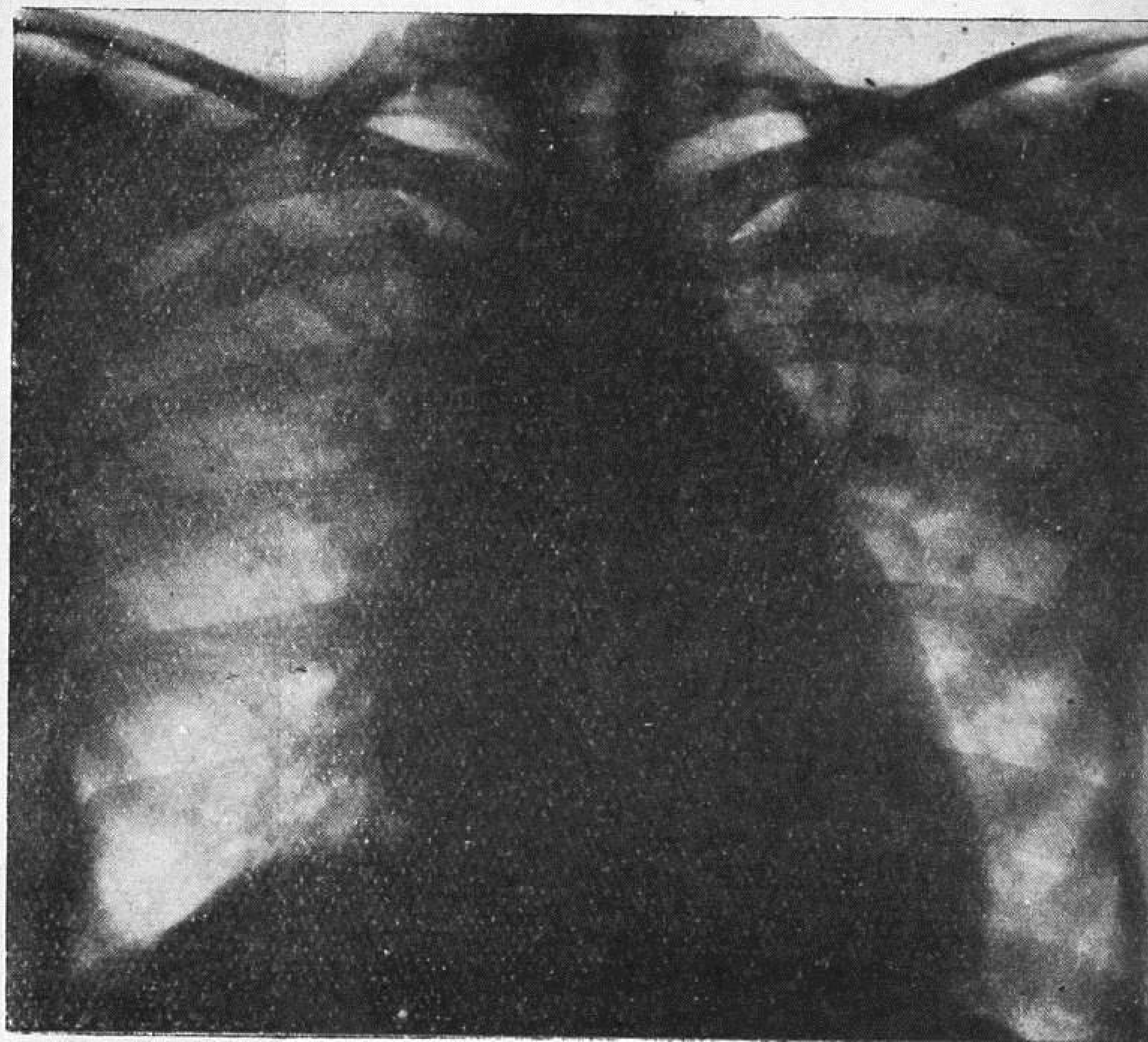


Fig. 28.

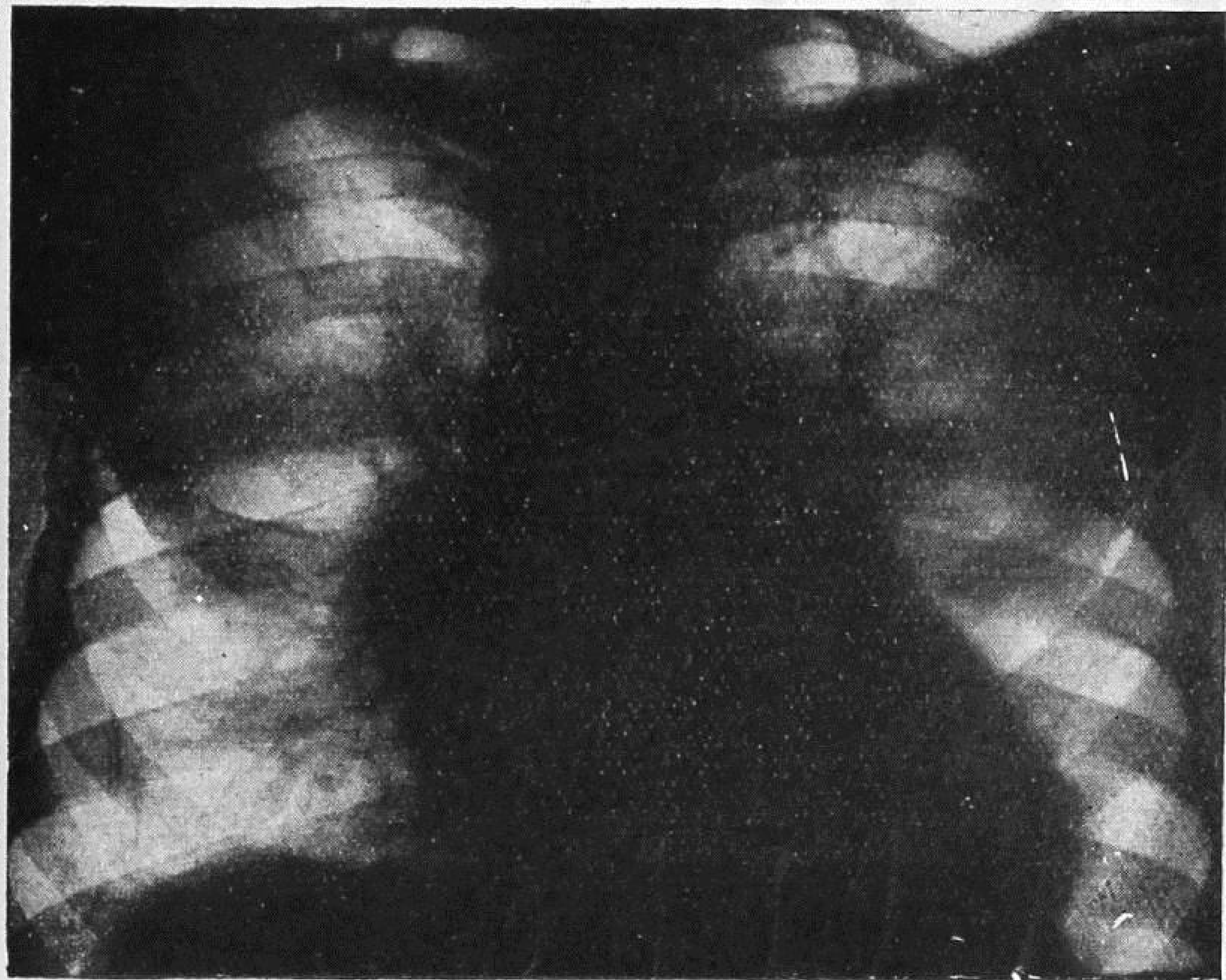


Fig. 29.



Fig. 30.



Fig. 31.

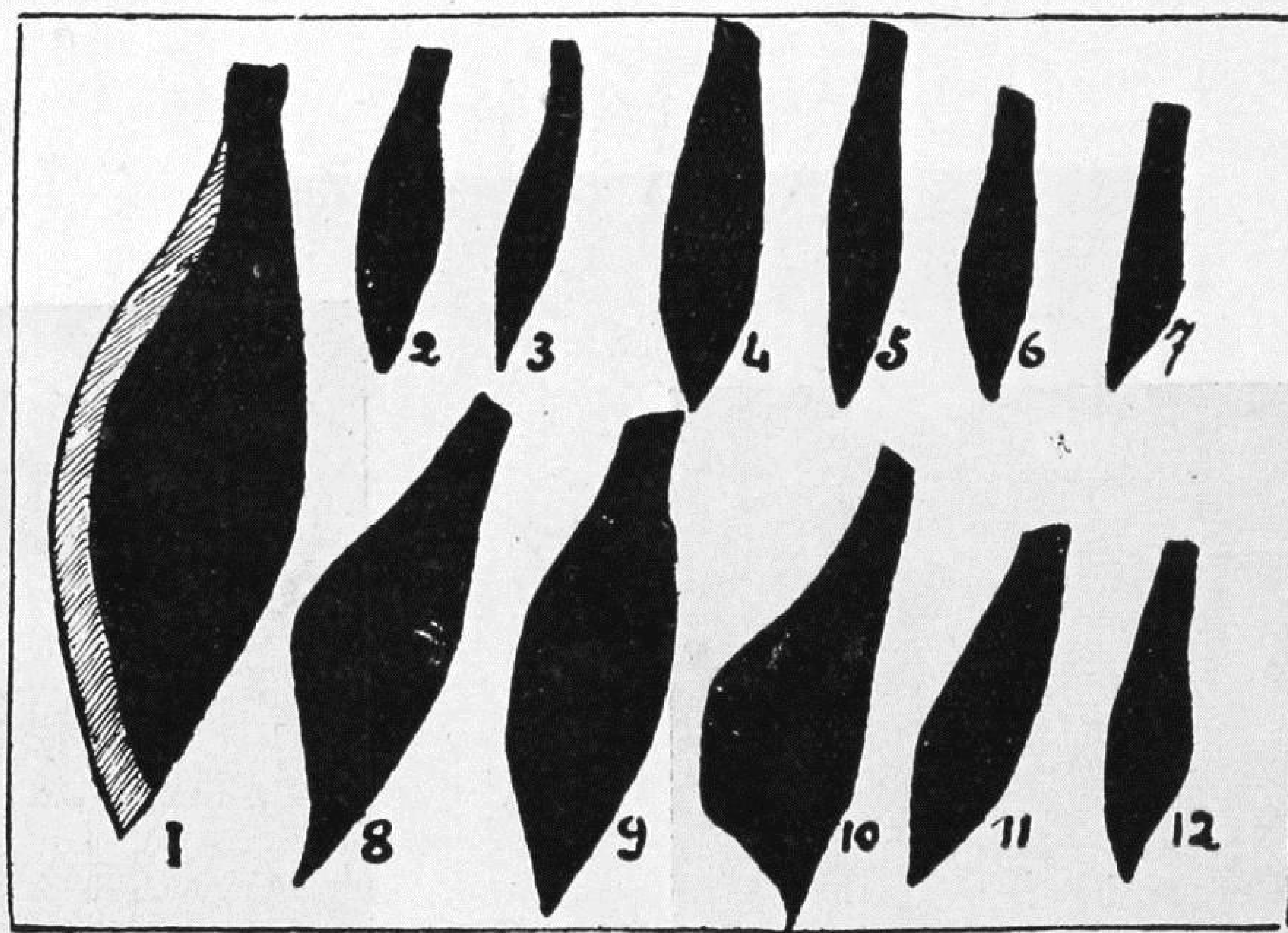


Fig. 32.

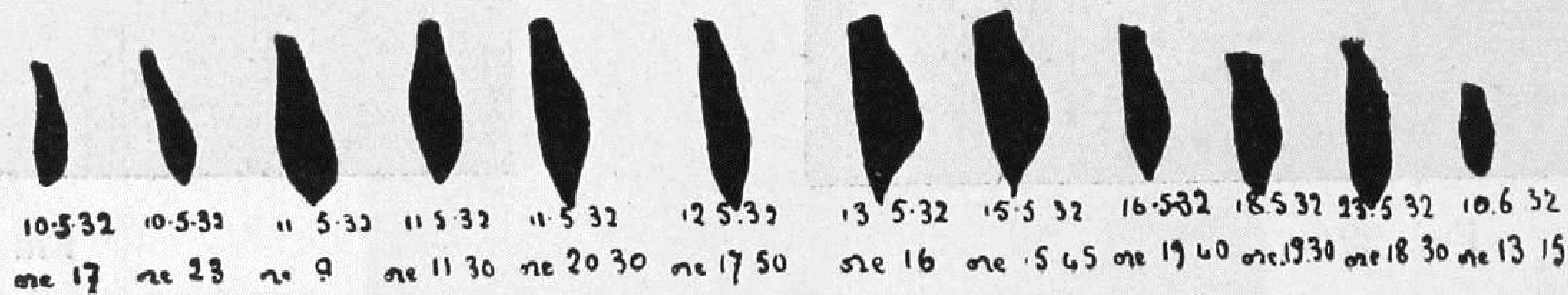


Fig. 33.

4) *C...*				
31-III-1932	. . . .	» »	10 × 20	Pressione venosa 21
18-IV-1932	. . . .	» »	9 × 19	» » 14
5) *P...* — v. fig. 32 confr. n. 6 (13-X-32) e n. 7 (30 XII-32)				
13-X-1932	. . . .	» »	8,5 × 20	» » 18
19-XII-1932	. . . .	» »	8,5 × 18	» » 15
30-XII-1932	. . . .	» »	8 × 18	» » 13,5
6) *M...*				
9-V-1932	. . . .	» »	6 × 16	» » 14
12-V-1932	. . . .	» »	5 × 15	» » 12
6-VI-1932	. . . .	» »	5 × 15	» » 12

La maggiore rapidità di modificazione del calibro dell'azygos si osserva nei malarici. Durante l'accesso malarico di terzana primaverile, la pressione venosa, come già uno di noi ha dimostrato, si modifica in modo particolare: a questa variazione corrisponde, come nei casi precedenti, una variazione dell'azygos. Così si può vedere che a poche ore di distanza l'ombra dell'azygos può presentare aspetti differenti e dimensioni anche raddoppiate di quella iniziale.

La fig. 33 mostra, ad es., i calchi delle ombre dell'azygos tolte da 12 radiogrammi eseguiti con regolarità, a varia distanza l'uno dall'altro, in varie fasi dell'attacco febbrile di un malato di terzana benigna (Di Giulio). Le variazioni di questa ombra appaiono più che mai evidenti. Di altri casi riportiamo le differenze numeriche:

1) *F...*						
15-XII-1932	. . . . .	ore 18	T. 37°,5		azygos mm.	8 × 20
16-XII-1932	. . . . .	» 8	» 39°,6		» »	10 × 24
16-XII-1932	. . . . .	» 17	» 36°,3		» »	7,5 × 21
2) *P...*						
30-VI-1932	. . . . .	—	» 39°		» »	5 × 19
2-VII-1932	. . . . .	—	» 36°,6		» »	3,5 × 19
3) *C...*						
28-IV-1932	. . . . .	ore 17,25	» 38°		» »	6 × 17
28-IV-1932	. . . . .	» 20	» 39°		» »	6,3 × 17
28-IV-1932	. . . . .	» 23,30		defervescenza	» »	6,5 × 18
29-IV-1932	. . . . .	» 9		apiressia	» »	3,5 × 11
4) *C. Domenico*						
14-XII-1932	. . . . .	—	» 40°		» »	7 × 23
14-XII-1932	. . . . .	—	» 36°		» »	5,5 × 20
5) *P...*						
18-XI-1931	. . . . .	—	» 36°,7		» »	5 × 16
30-VI-1932	. . . . .	—	» 39°		» »	6,5 × 21
2-VII-1932	. . . . .	—		apirettico	» »	5 × 16
6) *M...*						
6-VII-1932	. . . . .	—	» 38°	sub. dopo brivido	» »	6 × 14
		—	» 37°	defervescenza	» »	7 × 16

In definitiva quindi l'ombra della vena azygos presenta rapidi mutamenti di grandezza e di forma nei malarici (terzana benigna). Durante l'accesso febbrile e sopratutto nella defervescenza di esso l'imma-

gine ingrandisce sensibilmente. Ciò in istretta relazione con un corrispettivo aumento della pressione venosa che è stata da noi controllata caso per caso. Nei cardiaci il massimo ingrandimento dell'ombra è stato osservato in tre casi di insufficienza della tricuspide, uno dei quali insufficienza relativa (due controllati al tavolo anatomico).

Ingrandita notevolmente apparve in un caso di pericardite essudativa, ma modificantesi in modo sensibile, in seguito al decorso dell'affezione.

Seguendo radiograficamente scompensati di circolo si è potuto parimenti osservare che ad ogni variazione della pressione venosa corrispondeva sempre una modificazione dell'ombra; cioè ad ogni aumento di quella, un ingrossamento di questa.

Questo parallelismo fra pressione venosa e dimensioni dell'ombra radiologica della vena azygos ci è apparso costante e perfetto nei vizi della mitrale. Non altrettanto nei casi di ipertesi, cardiorenali, aortici, nei quali spesso si osservano ipertensioni venose anche in istati di non scompenso, a cui non corrispondono variazioni radiologiche della vena azygos. In questi casi uno di noi (Gino Meldolesi in collaborazione con la dott.ssa De Orchi) studiando contemporaneamente al comportamento della pressione venosa la comparsa o meno di polso venoso penetrante e l'utilizzazione periferica dell'ossigeno, ha potuto dimostrare come l'ipertensione venosa dipenda più che da fattori centrali da fattori periferici, di aumentata velocità di circolazione venosa e di alterato freno da parte dei capillari.

Ripetendo la ricerca dell'utilizzazione periferica dell'ossigeno e del polso penetrante in tutti i casi dove all'ipertensione venosa non corrispondevano modificazioni dell'ombra radiologica dell'azygos, si è potuto mettere in evidenza che l'aumento della ombra della vena azygos manca nei casi d'ipertensione venosa di origine periferica mentre l'aumento è chiaro e notevole quando l'origine dell'ipertensione venosa è dovuta a cause centrali.

In questi casi le modificazioni radiologiche della vena azygos s'incontrano solo in casi di scompenso.

Altrettanto dicasi per i casi d'ipertensione venosa in Basedowiani.

Così pure ci è apparsa nei casi di aortiti luetiche e di anemie, negli aneurismi dell'aorta con ipertensione venosa alla piega del gomito sinistro, da fatti di compressione, non di scompenso.

La scarsa coincidenza di aumento dell'ombra radiologica della vena azygos e della pressione venosa nei malati di anemia perniciosa tipo Biermer, sembra a noi portare un contributo ulteriore alla conoscenza delle alterazioni circolatorie in tali malati.

L'aumento dell'ombra radiologica della vena azygos sembra perciò espressione di stati di scompenso di origine centrale con ipertensione venosa.

Conclusioni.

Lo studio clinico-radiologico delle modificazioni del disegno polmonare di origine vascolare, sussidiato dai più moderni mezzi di indagine di laboratorio (studio dei gas del sangue, determinazione del *deficit* arterioso di O_2 e della utilizzazione periferica, della cloremia e dell'idremia artero-venosa, delle eventuali pletore parziali, della riserva alcalina, della pressione venosa), per-

mette di approfondire notevolmente le nostre conoscenze sulle modalità normali e patologiche della circolazione nell'ambito del piccolo circolo.

Le conoscenze anatomiche e le indagini anatomo-radiografiche su polmoni e su lobi polmonari isolati ed iniettati, sia nel sistema arterioso che nel sistema venoso, permettono una certa approssimazione di giudizio tanto nella interpretazione del complesso di figure radiologiche che vengono a costituire il disegno polmonare di origine vascolare sia normale che patologico, quanto nella attribuzione di ciascuna di esse, rispettivamente al sistema venoso e al sistema arterioso del piccolo circolo.

Le pareti vascolari non influiscono che scarsamente i caratteri delle immagini radiologiche corrispondenti, se non in relazione ad alterazioni gravi, sopratutto del tipo calcificazione: grande valore assume lo spessore della massa sanguigna circolante in ogni vaso, mentre la diversa costituzione del sangue stesso può avere una importanza solo per diversità di alto grado. Differenze anche di 1-2 milioni di emazie non conducono a differenze di immagini radiograficamente apprezzabili. Nessuna differenza fra sangue arterioso e sangue venoso.

La posizione verticale invertita apporta marcate e notevoli modificazioni del disegno polmonare di origine vascolare: così pure la corsa sia veloce che di resistenza.

Un'accentuazione del *disegno arterioso polmonare* si incontra in cardiopazienti, in ipertesi, in asmatici, in anemici perniciosi, in basedowiani, in enfisematosi polmonari, in rapporto a deficienze funzionali del V. D. e a variazioni della funzione compensatrice degli organi di deposito della massa sanguigna, sopratutto nei territori sottocutaneo e muscolare. Si può parlare di una sindrome arteriosa polmonare, caratteristica dell'asma cardiaco e dell'edema polmonare acuto e così pure dell'attacco di asma bronchiale.

La *sindrome venosa polmonare* è propria degli scompensi circolatorii con fatti di deficienza funzionale specialmente del sinistro. Si può osservare, con distribuzione a focolaio, per compressione di una o più vene polmonari. Molto spesso si accompagna a pletora venosa periferica relativa.

La comparsa di *disegno areolare patologico* caratterizza il disturbo intimo della funzione respiratoria consistente in una insufficiente ematosi e nella presenza di un *deficit* arterioso di ossigeno. È propria di cardiopazienti, compensati o no, dei bronchitici cronici, degli anemici perniciosi, dei basedowiani, dei malarici gravi.

La *velatura uniforme dei campi polmonari* può accompagnare qualsiasi delle sindromi descritte e specialmente quella venosa: però può presentarsi isolata in scompensi di circolo, in coincidenza con fatti di anuria e di ritenzione clorurata tissulare. Non si presenta mai all'infuori dello scompenso circolatorio.

In coincidenza con *fatti emottoici*, la sindrome radiologica più comune è quella miliariforme descritta da V. Maragliano, anche in non cardiopazienti (diatesici da trombopenia essenziale).

Le modificazioni della immagine della vena azygos seguono le modificazioni della pressione venosa, purchè di origine centrale: non si osservano quando l'ipertensione venosa vede la sua origine in un disturbo della circolazione periferica (aumentato afflusso sanguigno dalla periferia).

Nella insufficienza della tricuspide la vena azygos è notevolissimamente ingrandita e sopratutto animata da pulsazioni del tipo positivo.

Modificazioni fugaci della vena azygos seguono fedelmente le contemporanee modificazioni della p. v. nel corso di un attacco malarico.

Lo studio radiografico del disegno polmonare di origine vascolare può informare, con sufficiente esattezza, sulle condizioni funzionali del piccolo circolo e costituisce un indispensabile completamento ad ogni indagine funzionale della attività circolatoria, sopratutto prezioso in rapporto allo studio dell'attività del cuore.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato le variazioni del disegno polmonare (vascolare) in condizioni normali e patologiche. Hanno potuto mettere in rapporto l'accentuazione del disegno di origine arteriosa con lo stato funzionale del V. D. e con le variazioni della funzione compensatrice degli organi di deposito della massa sanguigna; l'accentuazione del disegno di origine venosa con fatti di deficienza funzionale del V. S.; la comparsa del disegno areolare patologico, con la presenza di un deficit arterioso di ossigeno; la velatura uniforme dei campi polmonari con la coincidenza di ritenzione clorurata tissurale. Hanno studiato infine la forma e l'ampiezza dell'ombra della vena azygos nelle diverse condizioni funzionali di circolo, mettendo in evidenza le variazioni di essa in relazione a fatti d'ipertensione venosa di origine centrale (cardiaca).

LETTERATURA.

ASSMANN. *Klinische Roentgendiagnostik.* Lipsia, 1930.
ID. Deut. Arch. f. kl. Med., 132, 150; Fort. a. d. Geb. d. Roentg., 17, 141.
BAUM. Journ. of Am. Med. Ass., 9, 154, 1927.
BALESTRA e GHIO. Radiologia medica, 653, 1930.
BETTONI. Arch. pat. e clin. med., 6, 258, 1927.
BUSI. *Conf. corso tisiologia sanatorio Anzio.* L. Pozzi, Roma, 1928.
BUSI e PAOLUCCI. 2° Congresso tubercolosi, Palermo, 1928.
BONANNO. Radiologia medica, 9, 1109, 1931.
CHAPERON. Paris Médical, 6, 1927.
COHN. Fort. a. d. Geb. d. Roentgens, 17, 233.
DELHERM e CHAPERON. Journ. de Radiologie, 329 e 467, 1923.
FRAENKEL e LOREY. Fort. a. d. Geb. d. Roentgenst., 155, 1910.
FRUGONI. *Edema polmonare acuto.* L. Pozzi, Roma, 1930.
D'AMATO. Rad. med., 12, 859, 1926.
GARCIN. Journ. de Radiologie, 8, 1924.
HIELM e HULTEN. Acta radiologica, 9, 1928.
HASSELWANDER e BRUEGEL. Fort. a. d. Geb. d. Roentgenst., 17, 9.
JALIE. Bull. Soc. Rad. de France, 1932.
KAESTLE. Prakt. tub. bl., 11, 1929.
KREUZFUCHS e CARMELICH. Radiol. medica, 3, 1922.
KUPFERLE. Fort. a. d. Geb. d. Roentg., 17, 62.
LAUBRY, CHAPERON, THOMAS. Annales de Médecine, 1926.
LAUBRY, CHAPERON, SÉJOURNÉ. Presse Médicale, 102, 1653, 1929.
LUCHERINI. Radiol. Medica, 30, 1928.
LA BOURDELLES, JALET, AMIGUES. Revue de la Tub., 1932.
MARAGLIANO V. Congr. int. Radiologia medica, Stoccolma, 1928; Parigi, 1931; Congr. naz. Rad. med., Napoli, 1926; Congr. naz. Med. int., Roma, 1932.

MELDOLESI GASTONE e GINO. Radiologia Medica, 13, 1926; Riv. sc. appl. E. F., 1933.
MELDOLESI GINO. 36° Congr. it. Med. int., Roma, 1930; Bull. Acc. Med., Roma, 1930, 1931.
MARQUIS. Am. Journ. of Radiol., 247, 1925.
MILLER. Radiology, 173, 1925.
OTTONELLO. *Lotta contro la tubercolosi*, 1931.
PERONA e OMIZZOLO. Rad. Medica, 616, 1925.
PERONA. Ibid., 764, 1925.
PERUSSIA. Ibid., 829, 1925.
PODESTÀ. Arch. radiologia, 3, 5.
ROSENTRAGEN. Fort. a. d. Geb. d. Roentg., 38, 2.
RAUTMANN. Erg. d. ges. Med., 1929.
STIRPE. Arch. d. Radiologia, 5, 1927.
SERGENT, BORDET, DURAND, COUVREAUX. *Expl. radiol. d. l'app. respiraloire*. Parigi, Masson, 1931.
STEPHANI e KIRCH. Rev. d. la Tub., 1932.
TRIBOUT e AZOULAY. Ibid., 1927.
TREPICCIONI. Radiol. medica, 1933.
VALLEBONA. Ibid., 1929, 1931.
VELDE. Fort. a. d. Geb. d. Roentgen, 36.
VADONE, MAISSA, UDAONDO. Rev. d. Rad. clin., 1.
WEBER e OWEN. Fort. a. d. Geb. d. Roentgen, 17, 322.
WIERIG. Ibid., 704, 1927.

III.

ISTITUTO « BENITO MUSSOLINI »
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E MALATTIE RESPIRATORIE DELLA R. UNIV. DI ROMA
Direttore: On. Prof. E. MORELLI.

Contributo allo studio delle porpore tubercolari.

Nuovo quadro clinico di porpora emorragica atipica (non trombopenica, ma tromboastenica) associata a una tubercolosi nodulare della milza (1)

Prof. A. OMODEI ZORINI, vice direttore.

I due casi clinici che desidero illustrare offrono lo spunto a una interessante discussione diagnostica e patogenetica, permettendo di considerare sotto una nuova luce i rapporti intercorrenti tra porpora emorragica e tubercolosi.

CASO I. — T. Angelina, di anni 24 Nativa di Gallese (Roma), nubile, già operaia, ora domestica. I genitori sono vivi e sani; tre fratelli e due sorelle godono pure buona salute. Non esiste diatesi emorragica familiare.

Nata da parto eutocico, ebbe allattamento *artificiale*. Infanzia e giovinezza normali. Non ha sofferto, a suo dire, delle comuni malattie esantematiche infantili. Prima mestruazione all'età di 14 anni. Le successive furono sempre irregolari per ritmo, quantità e durata, presentandosi talora due volte al mese e abbondanti, non dolorose.

Nel 1926, all'età di 19 anni, cominciarono a manifestarsi i sintomi dell'attuale malattia: mentre essa stava lavorando in una fabbrica di cemento, ebbe copiose *epistassi*, in epoca pre-mestruale, che si ripeterono poi periodicamente avanti i catameni, fattisi bimensili e più abbondanti di prima. In pari tempo si accorse che le *gengive sanguinavano* facilmente, comparivano sotto cute *numerose macchie emorragiche*, di color rosso porpora, che, piccolissime da prima, andavano poi ingrandendosi, fino a raggiungere le dimensioni di una moneta da cinque centesimi e interessando quasi tutte le regioni del corpo, fatta eccezione del viso, del cuoio capelluto, delle superfici volari delle mani e dei piedi. Non febbre, *nè dolori o tumefazioni articolari*, nè alcuna sensibile alterazione dello stato generale, tranne un certo grado di astenia ed anemia, per cui la p. non si preoccupò gran che della cosa, ma continuava nelle sue normali occupazioni, prendendosi solo, di tanto in tanto, qualche giorno di riposo. Da allora va soggetta a facili emorragie per piccoli traumi, o ferite sia sulla cute che sulle mucose. Le urine furono però sempre giallo citrine, limpide, le feci non assunsero mai, a detta della p., color piceo. Tali manifestazioni morbose, di per sè non molto gravi nè preoccupanti, si ripresentavano ad intervalli, due o tre volte all'anno, specie nei periodi pre-mestruali e durante i cambiamenti di stagione; da qualche tempo però si accompagnano a una sensazione di malessere, di calore al viso, ad elevazioni termiche pre-mestruali, ad anemia ed astenia più accentuate di prima, tanto che la p. decide

(1) Dal Corso di lezioni cliniche tenute ai perfezionandi in tisiologia (18-19 gennaio 1933).

di entrare nell'Ospedale S. Giovanni, donde vien trasferita nel nostro Istituto (reparto Indenni) il 28 marzo 1930.

L'a. accusa un lieve senso di astenia, di ronzio alle orecchie, mestruazioni un po' dolorose e abbondanti. L'appetito è diminuito, la digestione e l'alvo normali. Sensorio integro, intelligenza scarsa. Apirettica al momento dell'esame.

E. O. — Stato di nutrizione buono, costituzione brachitipa-brevilinea. Altezza m. 1,52. Peso kg. 54,5. La cute è pallida, l'adipe sottocutaneo abbondante, la muscolatura floscia. Sono visibili sotto cute numerose petecchie, di varia grandezza (da una puntura di spillo a una lenticchia) a margini irregolari, non rilevate, indolenti, di colore degradante dal rosso vinoso al violaceo e al giallognolo. Esse sono estese con varia intensità alle regioni del collo, addome, fianchi e superfici flessorie degli arti.

T. 36°5, P. 85, R. 20. Normali i riflessi foto-oculomotori. Alito leggermente fetido, gengive facilmente sanguinanti al tocco e alla suzione, dentatura in parte guasta, mucosa della bocca e del retro bocca pallida, senza ecchimosi, lingua umida, rosea. Al collo: micropoliadenopatia.

Torace: corto e tozzo, mobilità normale. *Negativo l'esame fisico dei polmoni.*

Area cardiaca in limiti, punta al quinto spazio sulla emiclaveare. Toni ritmici, parafonici. Leggero soffio sistolico alla punta, di carattere funzionale. Alla giugulare: accenno al rumore di trottola. P. A. (Pachon) 110=82.

L'*addome* è trattabile, indolente nei vari quadranti.

La *milza* deborda di un dito dall'arcata costale; è nettamente palpabile specie nelle profonde inspirazioni, ha una consistenza normale, è indolente; l'ottusità splenica giunge in alto all'ottava costa sull'ascellare media.

Il *fegato* è in limiti.

Nulla di patologico all'esame degli arti, dell'*apparato urogenitale* e del sistema nervoso.

Esami collaterali. — Nelle urine nessun elemento anomalo. Negativa la ricerca del sangue nelle feci.

R. Wassermann: negativa.

Cutireazione con tubercolina U. e B.: entrambe fortemente positive.

Espettorato: assente.

Emocoltura nei terreni comuni e in Löwenstein: negativa.

31-III-1930. Esame morfologico del sangue:

Eritrociti: 4.320.000; Emoglobina (Sahli): 64; Valore globulare 0,74; Leucociti 10.000.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili: 64; Eosinofili: 1; Basofili I; Linfociti grandi: 6; Linfociti piccoli: 19; Monociti e forme di passaggio: 9.

I globuli rossi sono normali per forma e volume. Nessun elemento immaturo in circolo. Le piastrine non sembrano diminuite ma sono irregolari, alcune piccolissime, altre giganti, restano *isolate e non tendono a raggrupparsi.*

Tempo di emorragia: 70 minuti primi.

Coagulazione: iniziata dopo tre minuti primi, completa dopo quindici primi.

Retrattilità del coagulo: scarsa e incompleta ancora dopo 24 ore.

Conteggio delle piastrine: 500.000 (!).

Prova del laccio (Frugoni): debolmente positiva.

Viscosità: 4,3.

Resistenza globulare (sangue non deplasmatizzato) R2: 0,40=R3: 0,50.

Esame radiografico del torace: reperto normale.

Decorso. — Il 3 aprile, cinque giorni dopo l'ingresso in clinica, iniziano le mestruazioni; nel frattempo non si era notata alcuna variante nel quadro morboso. Nello stesso giorno, la p., fino allora apirettica, è colpita da una improvvisa elevazione termica, non preceduta da brivido, che raggiunge nelle prime ore del pomeriggio i 39°, per cadere durante la notte, con sudore, senza artralgie, nè mialgie, ma solo accompagnata da un senso molesto di spossatezza, da una modica cefalea; all'esame obbiettivo si rileva un certo grado di meteorismo e di dolenzia alla palpazione del quadrante inferiore destro dell'addome, senza però alcun punto caratteristico; così pure alla palpazione della milza che è un po' aumentata di volume. Nei giorni seguenti la temperatura mantiene un ritmo quasi intermittente, con massimi vespertini e serali fino a 38°-38,5 ascellare e remissione nelle prime ore del mattino, continuando così per una ventina di giorni. Anche il flusso mestruale, abbondante nelle prime 48 ore, coi caratteri di una vera metrorragia persiste, se pure attenuato, per altri 15 giorni, cessando del tutto il

17 aprile. Frattanto si ripetono due epistassi copiose, frenate con tamponamento delle cavità nasali, emorragie gengivali, mentre vanno diminuendo le ecchimosi sottocutanee, fino a completa regressione (20 aprile). Vengono somministrati alla p. dei preparati di Sistomensina, Coaguleno, iniezioni di Calcium, cartine di Salicilato di chinino.

Il 28 aprile ritornano i mestrui, ma questa volta in quantità e durata normali, senza elevazione termica; si ripresentano, invece, emorragie gengivali e una nuova ripresa di petecchie sottocutanee nelle regioni già citate. La p. trascorre i primi 18 giorni del successivo mese di maggio in apiressia e in condizioni generali discrete; solo l'anemia è un po' più marcata per le emorragie precedenti.

Il quesito diagnostico doveva vertere sopra due punti essenziali: interpretazione delle manifestazioni emorragiche e loro causa.

Il quadro clinico rientrava nelle sue grandi linee nella *Porpora emorragica tipo Werlhof*: il ripetersi cronico e ciclico delle ecchimosi e petecchie cutanee e mucose, *senza sintomi articolari nè addominali*, la fragilità capillare ai microtraumi, il tempo di emorragia molto prolungato, di coagulazione normale, la scarsa retrattilità del coagulo parlavano tutti in questo senso; *solo mancava, per completare la sindrome, la piastrinopenia*, i trombociti anzi palesandosi in numero *superiore* alla norma, se pur muniti di quei caratteri degenerativi, definiti come *tromboastenici* dallo Glanzmann (piastrine isolate, con scarsa tendenza a raggrupparsi) per cui verrebbero più facilmente distrutti dalla milza e d'altro canto sarebbero « minus valenti » a costituire il trombo bianco od emostatico in caso di rottura vasale (in- o ipo-agglutinabilità piastrinica: Frank). Recentemente lo Samek ha arricchito la diagnostica di queste forme con una ricerca d'indole funzionale e tende a separare la cosidetta tromboastenia ereditaria di Glanzmann dal capitolo delle porpore di Werlhof per farne un gruppo a parte che chiama con un termine non molto proprio « pseudoemofilia ».

Tuttavia, qui fa difetto il carattere ereditario della cosidetta « tromboastenia di Glanzmann », mentre anche il fattore congenito non è sicuramente dimostrabile; a meno di ammettere una tromboastenia latente fin dalla nascita, che si sia palesata in età adulta per il concorso di un altro fattore morboso, come vedremo più tardi. Dal punto di vista clinico, più che di pseudoemofilia o di forma mista emogena-emofilica (Weil), si può parlare nel nostro caso di una *porpora atipica non trombopenica, ma tromboastenica*, di cui già Di Guglielmo fra gli altri Autori cita esempi dimostrativi nella sua eccellente monografia.

Porpora tromboastenica primitiva o secondaria?

Evidentemente non potevamo pensare soltanto a un'origine costituzionale diatesica, essendo muta l'anamnesi familiare e personale remota, le manifestazioni emorragiche insorte in epoca troppo tardiva, molti anni dopo la nascita, senza piastrinopenia, accompagnate negli ultimi tempi ad elevazioni termiche pronunciate in periodo mestruale; veniva più logica la diagnosi di *una forma acquisita, secondaria ad altra malattia genetica fondamentale*. Ma quale? Non certo malattie del sangue, tipo mielosi od endoteliosi, non lesioni particolari dell'apparato genitale, non sepsi croniche comuni o tipo endocardite lenta, non sifilide, nè malaria, nè forme epatiche manifeste. Piuttosto si poteva sospettare la presenza di una *tbc. latente*, che pur non avendo colpito l'apparato respiratorio poteva essere nascosta in organi profondi, nei gangli linfatici o nella milza, ed esser responsabile della sindrome febbrile ricorrente in epoca mestruale.

Pur di fronte a questo dubbio diagnostico, considerando che la sindrome emorragica dominava da anni incontrastata il quadro clinico, si decise di ricorrere a quella terapia chirurgica, che si è dimostrata la più efficace nelle porpore primitive, cioè la *splenectomia*.

L'intervento venne eseguito il 20 maggio, nel reparto chirurgico dell'Istituto, dal prof. R. Alessandri. L'operazione riuscì perfettamente: l'organo asportato appariva leggermente ingrandito (grammi 200), di consistenza molle, color rosso vivo, non aderente, la capsula splenica ben trasparente. Gemizio di sangue più abbondante della norma al taglio dei vari strati cutanei e parietali, che venne frenato con emostasi più accurata. Non si notava nulla di abnorme all'esame esterno della regione perisplenica e dell'ala sinistra del fegato.

Dopo l'intervento l'ammalata ha avuto febbre a tipo remittente (37,5-39) che andò man mano diminuendo e scomparve in decima giornata. Un'esame ematologico praticato il 22-V-1930 (48 ore dopo l'intervento) dava:

Eritrociti 3.600.000, emoglobina 52. Leucociti 27.200.

Formula: leucociti neutrofili 52; eosinofili 1; basofili 2; linfociti grandi 12; linfociti piccoli 21; monociti e forme di passaggio 12; piastrine: 720.000. Nessun elemento patologico in circolo.

Tempo di emorragia 3' 15. Retrazione del coagulo incipiente dopo 40', totale dopo due ore.

Il 24-VI-1930 l'a. rientrò nel reparto d'origine. Presentava temperatura febbrile vespertina a 37,3-37,7 che procedeva di 4 giorni il ritorno dei mestrui (28-VI), questa volta scarsi e di breve durata (3 giorni); la febbricola continuò invece per un paio di settimane. Nello stesso tempo si manifestarono nuovamente piccole petecchie alla superficie interna delle coscie e la prova del laccio era ancora debolmente positiva.

L'esame ematologico del giorno 25-VI dava:

E. 4.350.000 Hb. 60. V. Gl. 0,70. Leucociti 12.800.

Formula: neutrofili 51 %; eosinofili 1 %; basofili 1 %, linfociti grandi 14, linfociti piccoli 23, monociti e forme di passaggio 11. Tempo di emorragia 4' 15, retrazione del coagulo 40'. Piastrine 680.000.

In seguito la p. andò progressivamente migliorando. I mestrui diventarono ritmici, scarsi, duravano in media 3-4 giorni, preceduti però sempre da qualche rialzo termico a 37,2-37,3. Non si presentarono più manifestazioni emorragiche. Alla fine di agosto e per tutto settembre fu sottoposta, oltre che ad un'intensa terapia ferro-arsenicale, a una serie di iniezioni intradermiche di tubercolina umana (A. T. dell'Istituto Sieroterapico Milanese) a dosi crescenti da 0,10 di T. a 1/100.000 a 0,10 T. all'1%. Esse furono ben tollerate, senza alcuna reazione generale, nè locale. La temperatura ritornò alla norma anche in epoca mestruale.

Un esame ematologico praticato il 27-IX-1930 dava:

E. 4.950.000. Hb. 80: V. Gl. 0,90. Leucociti 11.200. Neutrofili 64. Eosinofili 1,7. Basofili 0,3. Linfociti grandi 7. Linfociti piccoli 13. Monociti e forme di passaggio 14. Piastrine 550.000.

Venne dimessa il 10-X-1930.

Viene rivista di recente il 9-VI-1933. Gode ottima salute e si è sposata da tre mesi. Dopo l'uscita dal Sanatorio ha sofferto ancora per qualche mese di modiche epistassi, ma non ha più avuto nessun'altra manifestazione emorragica, nè febbre. Mestrui sempre irregolari e scarsi per quantità. Accudisce ai lavori domestici e campestri senza risentirne alcuna fatica.

L'E. O. somatico è negativo. Radiografia toracica normale.

Tempo di emorragia 4'. Tempo di coagulazione inizio 4', fine 10'. Retrazione del coagulo: buona. Prova del laccio: negativa.

Esame morfologico della milza. — L'organo appare un po' ingrandito e molle. Il colorito della superficie di taglio è rosso fragola: si distinguono bene i follicoli, ma non si notano noduli facilmente enucleabili.

All'esame istologico dei preparati inclusi in paraffina si osserva un'iperplasia dei follicoli, molti dei quali hanno un evidente centro germinativo. La polpa è un po' congesta, i seni ristretti, ma ancora ben riconoscibili; i cordoni ispessiti, ricchi di cellule reticolo-endoteliali che sono ingrandite e sporgono nelle lacune venose. Nell'interno

dei seni si trovano globuli rossi, linfociti, rari leucociti granulosi e cellule endoteliali. I vasi sanguigni e sopratutto le venule trabecolari sono in parziale trombosi: mentre le arteriole penicillari e dei follicoli paiono meno alterate.



FIG. 1.

Il fatto singolare, che rappresenta la nota caratteristica del tessuto, è dato dalla esistenza di un certo numero di *tubercoli* per lo più situati nel centro dei follicoli o appendicolati ai vasi sanguigni; ma sparsi talora anche nell'interno della polpa.

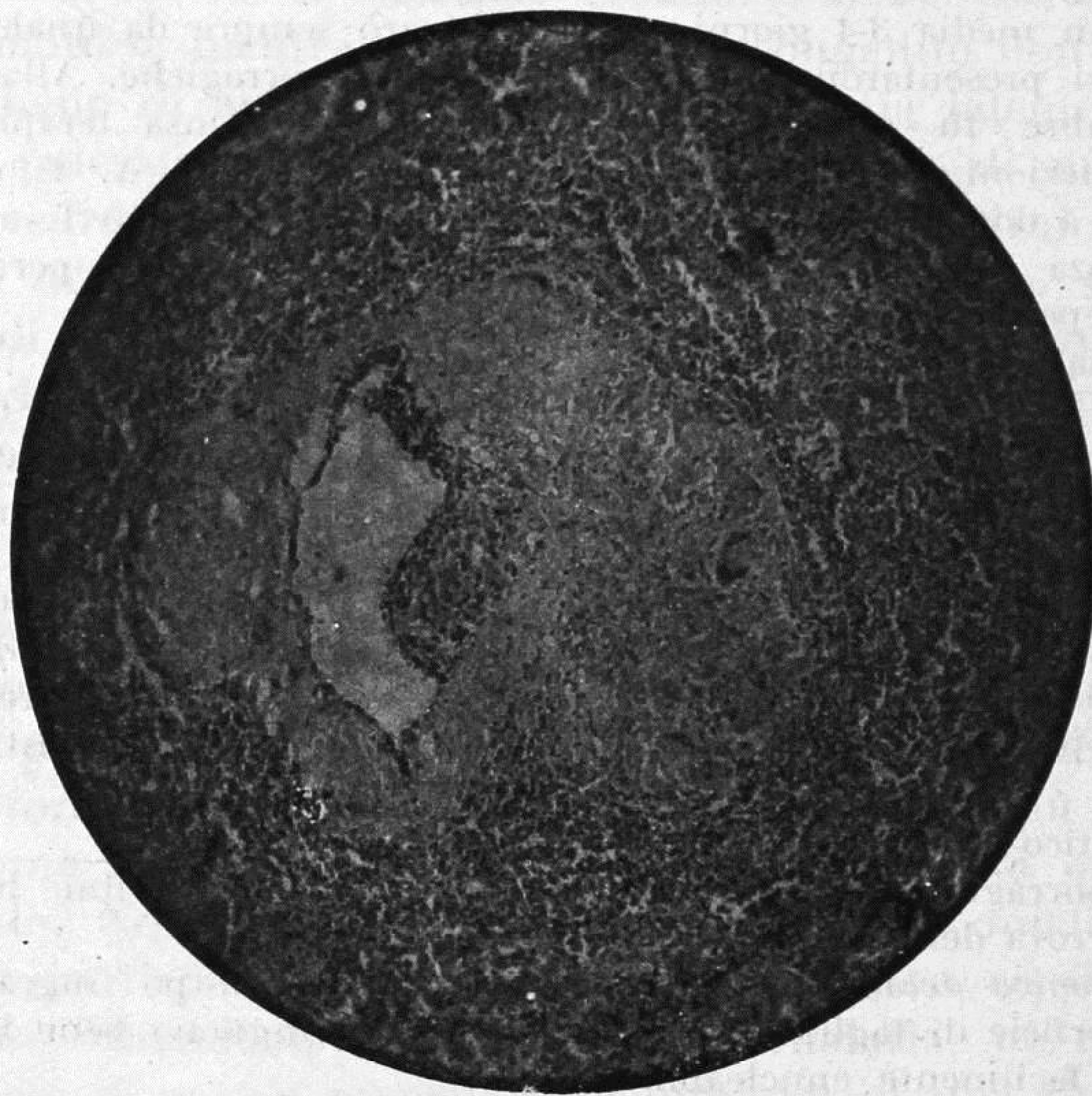


FIG. 2.

Nella microfotografia n. 1 è appunto rappresentato un conglomerato di tubercoli, costituito quasi esclusivamente da cellule epitelioidi, fibroblasti e cellule giganti di Langhans, senza caseosi. Il nodo tubercolare proviene dalla confluenza di più tubercoli

elementari di cui si riconoscono ancora i limiti, denunciati dalla persistenza di linfociti, di globuli rossi e di qualche seno della polpa rimasti inclusi nel tessuto granulomatoso. All'esterno, il nodo confina col parenchima splenico che non è alterato. Tuttavia nelle immediate vicinanze si scorge un cumulo di cellule giganti tipo Langhans. Anche al centro di altri follicoli Malpighiani, pur non osservandosi tipici tubercoli, si notano uno o più elementi giganteschi in via di formazione.

Nella microfotografia n. 2 si vede un tubercolo a ridosso di una venula formato da un gruppo di cellule giganti situate nell'avventizia; la parete vasale è infiltrata in questo punto fin sotto l'intima per opera di celulle epitelioidi, che hanno sollevato l'endotelio facendo deiscenza nel lume vascolare.

Infine, alcuni follicoli presentano nel loro centro germinativo una particolare alterazione che vedremo ripetersi più sovente nel secondo caso. Essa è data da un cumulo di sostanza amorfa colorabile in rosso con l'eosina, in giallo-rosso con il Van Gieson, priva di ferro e di calce, entro cui si vede qualche grosso nucleo vescicoloso, povero di cromatina, con evidente nucleolo. L'aspetto è quello di elementi epitelioidi o di cellule giganti in formazione.

La ricerca del bacillo di Koch, per quanto ripetuta su un gran numero di vetrini, ha dato esito negativo. Purtroppo venne omessa la semina su terreni adatti e la inoculazione di materiale splenico in animali di laboratorio.

L'esame istologico veniva così a documentare in modo preciso l'origine tubercolare della sindrome febbrile e la prevalente localizzazione del virus nella milza. Era la tubercolosi miliarica splenica pure responsabile delle manifestazioni emorragiche? O si trattava di un epifenomeno intercorrente e indipendente da quest'ultime? *Propendiamo decisamente per la prima ipotesi, cioè di uno stretto rapporto genetico tra i due processi morbosi, assegnando alla porpora il significato di porpora pretubercolare o sintomatica di una tubercolosi latente.* Tolta la principale sorgente di bacilli e di endotossine, gli altri focolai probabilmente a sede ghiandolare od epatica volsero a guarigione, in seguito anche a una terapia tubercolinica prudente ed oculata, ed è *venuto così meno il fattore*, direi, *scatenante delle manifestazioni emorragiche.* Il risultato batterioscopico negativo nella milza non può stupire, quando si consideri il carattere produttivo di focolai e la difficoltà della dimostrazione diretta del virus che hanno incontrato anche i descrittori di splenomegalie tubercolari. Ne riparleremo più innanzi, dopo l'illustrazione del secondo caso.

Caso II. — S. Maria, di anni 30, nativa di Massa Martana (Perugia), già cucitrice, ora domestica, nubile. Padre morto a 42 anni per cancro del laringe; madre a 59 per diabete complicato da setticemia. Ha un fratello e una sorella vivi e sani; l'altra sorella e una di lei figlia vanno soggette a frequenti epistassi.

Nata a termine da parto eutocico, ebbe allattamento misto, prima baliatico e poi *artificiale*: la nutrice è tuttora vivente e in buona salute. Trascorse normalmente l'infanzia e la fanciullezza. A 7 anni fu adottata presso una famiglia benestante. Mestruò a 11 anni; i successivi mestrui furon sempre regolari per quantità, durata ed epoca di comparsa, fino all'aprile 1932, quando cominciarono a diminuire d'intensità. È sempre vissuta in un ambiente igienico e si è nutrita a sufficienza.

Non ricorda di aver sofferta alcuna malattia degna di nota fino all'aprile 1926, cioè all'età di 24 anni; notò allora, senza causa apparente, la comparsa di macchie emorragiche sotto cute che si diffusero al torace, al dorso, ai lombi, agli arti superiori, un po' meno agli inferiori. Le petecchie si succedevano a varie riprese distanziate di una o due settimane, cambiando di colore a secondo dell'età, dal rosso vinoso al viola e al giallastro. Esse raggiungevano al massimo le dimensioni di una lenticchia, non tendevano a confluire, la cute soprastante era integra; contemporaneamente si manifestavano *emorragie gengivali ed epistassi* accompagnate ad un senso di profonda astenia ed intensa cefalea, specie frontale, che si accentuava nella stazione eretta tanto da obbligarla a letto. Non notò mai febbre, nè dolori articolari. Tale forma morbosa durò complessivamente

4 mesi, per poi svanire da sè. Fece cure sintomatiche (calcio, arsenico, stricnina, haemostyl). La cefalea però non scomparve più del tutto dopo d'allora.

Negli anni successivi, sempre di primavera, ritornava in scena la stessa sintomatologia, con la solita durata di 3-4 mesi.

Nell'ottobre 1931 cominciò a notare dolori mialgici alle spalle, al torace, alle braccia con intensa cefalea: febbre a 37,2, che salì il secondo giorno a 39, ed in seguito oscillò da 38 a 39,5 col tipo fortemente remittente, a rialzi serotini, perdurando una ventina di giorni. Mai tosse, nè espettorato, nè processi patologici a carico dei seni frontali o dell'orecchio medio che potessero spiegare la forte cefalea. Fece uso di applicazioni calde al torace e alle spalle, pare, con vantaggio. Dopo la caduta della temperatura si manifestarono dolori e tumefazione delle ginocchia, tanto che le era impedito ogni movimento; la cute sovrastante alle articolazioni era un po' tesa, ma non arrossata. *Non si ebbe nessuna manifestazione emorragica in vicinanza delle articolazioni*, nè propagazione del processo morboso ad altre giunture. La forma articolare durò un mese circa, dopo di che regredì senza lasciare reliquati. Durante questo periodo le vennero somministrati dei preparati salicilici in modica quantità.

Nell'aprile 1932 (a distanza di 6 anni dall'inizio della sindrome emorragica) la nostra p., anzichè assistere al ripetersi delle comuni petecchie cutanee, emise dalla bocca *due o tre grumi sanguigni*, senza tosse, nè alcun sforzo. *Non soffriva in quel periodo di emorragie gengivali*, accusava invece un senso di bruciore e di peso alle spalle, un dolore puntorio alla regione scapolare di destra. Due giorni dopo la prima emoftoe, ebbe una nuova emissione sotto tosse di un *bicchiere di sangue rosso-vivo*, a cui seguì per un paio di giorni una temperatura subfebbrile a 37,1-37,2. Il flusso mestruale, comparso 3 giorni dopo, fu scarso e di breve durata. L'emottisi cessò e non si ripetè che nel mese di giugno in coincidenza questa volta col periodo premestruale. Alla fine di luglio fu ricoverata in Ospedale, dove le venne praticata autoemoterapia e ai primi di agosto entrava in un Sanatorio di media montagna. Qui ebbe nuove piccole emoftoi in epoca catameniale.

Entra in clinica il 2-I-1933.

L'ammalata accusa un lieve senso di astenia e trazione alle spalle. Sensorio e intelligenza normale.

E. O. — La p. è in buone condizioni, la cute è rosea, il pannicolo adiposo discretamente abbondante, le masse muscolari ipotoniche, la costituzione normotipa. Apirettica al momento dell'esame.

Si notano ecchimosi e petecchie di piccole dimensioni (capocchia di spillo) estese alle regioni flessorie degli arti superiori, alle coscie e alla parte alta del torace, rispettando il resto del corpo, il volto e le congiuntive. Alle natiche, piccoli ematomi da infezioni sottocutanee.

All'esame del naso si trova la mucosa pallida, le cavità stenotiche. L'alito è un po' fetido, le gengive sanguinanti non spontaneamente, ma al tocco e alla suzione: lingua umida, arrossata alla punta, piccole varici alla base e sul palato molle, dove si vede qualche ecchimosi. All'esame laringologico, si nota congestione delle aritenoidi.

Al collo: micropoliadenopatia, nessun punto dolorifico. Modica ipertrofia della tiroide.

Negativo l'esame fisico dei polmoni tranne un respiro fievole ed aspro sul campo di Krönig destro che misura 5 cm di ampiezza (6 cm. a sinistra).

Il cuore è in limiti: i toni netti su tutti i focolai. Il primo alla punta è seguito da un soffio dolce, a tipo funzionle. Pressione arteriosa (Riva-Rocci) 110-70.

Addome trattabile e indolente. La milza deborda di un dito dall'arcata costale; in alto, l'ottusità giunge all'ottava costa sull'ascellare media: è mobile e indolente.

Il fegato deborda esso pure di un dito, il suo margine anteriore è regolare e indolente. Nulla agli arti. Normali i riflessi principali, negativo l'esame degli organi genitali (esplorazione rettale).

Esami collaterali. — L'espettorato è assente; dopo la somministrazione di joduri si raccoglie un po' di escreato salivare, che risulta negativo per il bacillo di Koch.

Urine: nessun elemento patologico.

Reazione Wassermann e Meinicke: negative.

Cutireazione alla tubercolina umana: negativa. Cutireazione alla tubercolina bovina: positiva.

Esame radiologico del torace (fig. 3).

Ombre a stria situate lungo la scissura orizzontale di destra che danno l'apparenza di una condensazione della base del lobo inferiore. Nel breve corso di un pneumotorace artificiale diagnostico si potè constatare l'aderenza completa della piccola scissura al bordo costale. Il mediastino è leggermente attratto a destra.

Sangue (10-I-1933): E. 4.750.000, Hb. 65, leucociti 4.800.

Formula leucocitaria: neutrofili 66%, eosinofili 1,2%, basofili 0,8%, linfociti 22%, monociti 10%. Nulla di patologico a carico della serie bianca e rossa; qualche linfocito leucocitoide e monocito a carattere istioide. Piastrine *in maggioranza isolate, alcune di esse sono giganti. Notasi scarsa adesività delle piastrine al vetrino portaoggetti* (prova di Samek).

Velocità di sedimentazione: prima ora: 6, seconda ora: 19.

Tempo d'emorragia: 4'.

Tempo di coagulazione: inizio 10', fine 18'.

Retrazione del coagulo: iniziale dopo 40', completa dopo due ore.

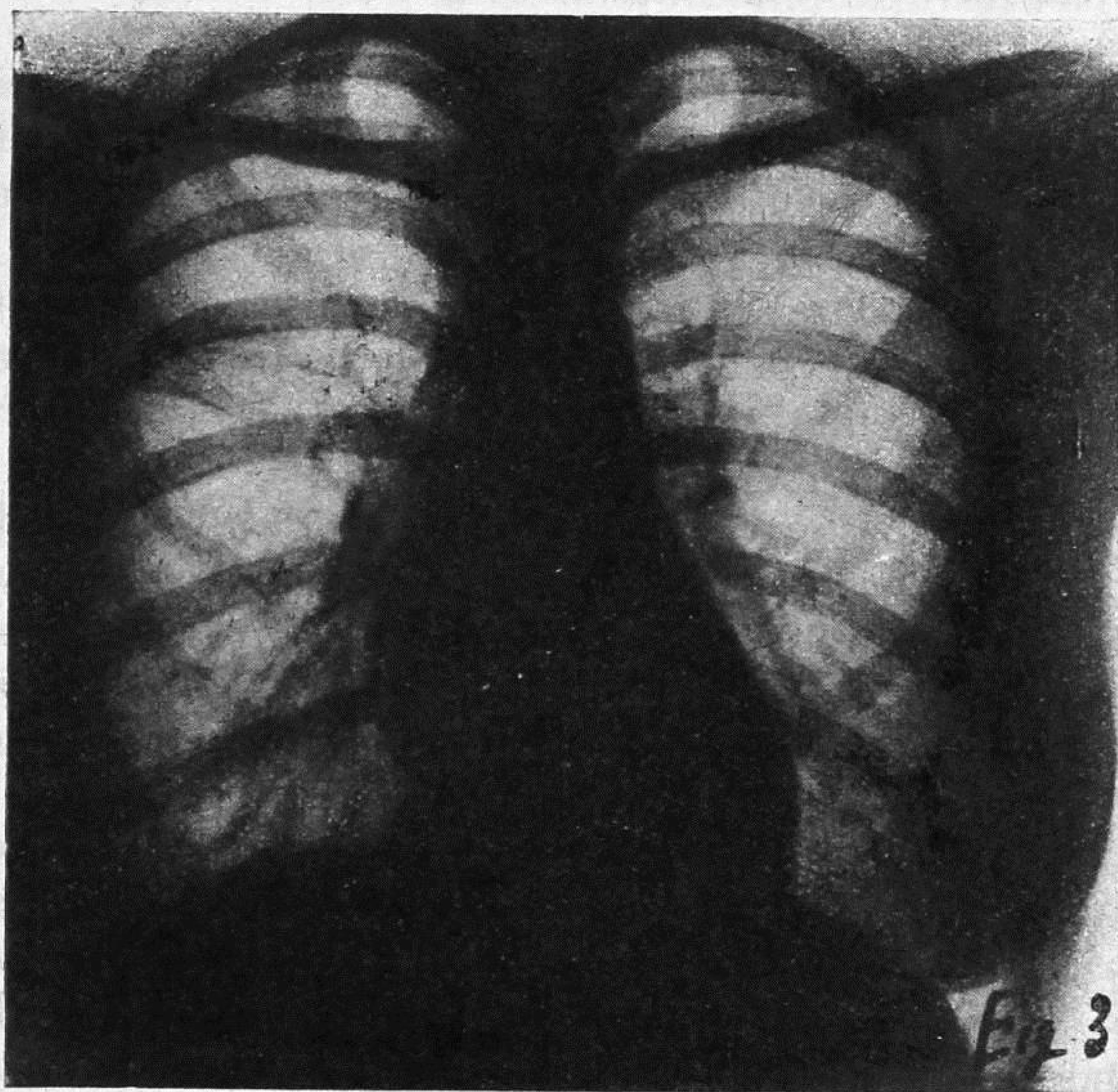


Fig. 3.

Prova del laccio, di Koch e di Hess: leggermente positive.

Conteggio delle piastrine: 220.000.

Il 17 gennaio compare la mestruazione, in ritardo di 7 giorni. La p. è in istato di irrequietezza e di insonnia; accusa malessere e senso di prostrazione. Le labbra si sono fatte tumide, le gengive sanguinanti; sul palato duro e molle aumentano le ecchimosi, *mentre scompaiono le petecchie sottocutanee*. Il volto è congesto, la temperatura subfebbrile. Si ripetono le prove ematologiche.

Tempo di emorragia: 23'.

Tempo di coagulazione: inizio 4', termine 14'.

Retrazione del coagulo: inizio dopo 50', completa in 12 ore. Nessuna variazione nel quadro morfologico del sangue, nel conteggio e prove funzionali delle piastrine.

Velocità di sedimentazione: dopo un'ora: 16, dopo 2 ore: 36.

Gli stessi esami ripetuti il 24 gennaio, dopo la cessazione del flusso mestruale, danno un tempo di emorragia di 22'. Nel resto, poche varianti degne di nota: la velocità di sedimentazione torna a valori di 7 e 18. Nello striscio di sangue si vede qualche cellula a tipo endoteliale e irritativo (2 cellule di Türk e 2 di Rieder).

L'interpretazione diagnostica di questo secondo caso, sotto diversi punti più complesso del precedente, deve estendersi ai principali episodi anamnestici e ai dati obbiettivi, specie ematologici.

Noi siamo di fronte, come nel primo caso, a una sindrome cronica di porpora cutanea, associata a scarse emorragie interne, insorta in un periodo avanzato della vita (24 anni) e ricorrente specie nelle stagioni primaverili e in epoca catameniale, complicata nel 1931 da un episodio acuto febbrile di indole reumatica e più recentemente da febbricola premestruale, con piccole emoftoi recidivanti.

Reumatismo vero e proprio, o pseudoreumatismo infettivo, o manifestazioni acute di peliosi reumatica? Il quesito è di interesse notevole, perchè si riannoda direttamente al problema diagnostico e eziologico dell'intera forma morbosa.

Evidentemente, *non ci sembra sostenibile l'idea di una peliosi o morbo di Schönlein;* manca infatti il carattere clinico fondamentale dato dalla sinergia nel tempo e nella sede dei *fenomeni sia articolari sia emorragici*: nel nostro caso la porpora cutanea datando da anni senza alcuna predilezione, nè alcun sintomo articolare od addominale e, viceversa, l'episodio acuto interessando le articolazioni delle ginocchia, senza alcuna emorragia in loco. Oltre a ciò: tempo di emorragia prolungato in periodo mestruale, nessun aumento dei leucociti.

Quindi, o reumatismo articolare acuto intercorrente o pseudoreumatismo infettivo, che (tenuto presente il reperto radiologico polmonare) potrebbe essere senz'altro riferito al bacillo di Koch, anche prescindendo dagli studi di qualche Autore moderno che vorrebbe estendere tale eziologia a tutte o a gran parte delle forme articolari, e pur rimanendo nel campo dello pseudoreumatismo tipo Grocco-Poncet.

Non ci nascondiamo le difficoltà di una diagnosi retrospettiva che va avanzata con molte riserve: certo, la scarsa concordanza tra febbre e fenomeni artralgici, il carattere pauciarticolare dell'affezione, senza un chiaro versamento, la mancanza di complicazioni endocarditiche residuali e, come vedremo più tardi, i dati batteriologici splenici che hanno dimostrato la presenza di virus tbc., ci rendono più plausibile l'ipotesi di un'origine Kochiana in soggetto iperallergico e in periodo secondario di Ranke.

Altro episodio degno di attenzione nel suo significato patologico è dato dall'*emoftoe*. È dessa l'esponente di un'emottisi vicariante? Ne dubitiamo, anzitutto perchè per esperienza personale non le riteniamo possibili; poi, perchè nel nostro caso i mestrui erano scarsi e irregolari, *ma non sospesi;* infine — e ciò è più importante — perchè troviamo nella radiografia polmonare dati patologici che concedono un'altra interpretazione più logica e comune. Dobbiamo piuttosto valutare l'importanza del fattore « diatesico », se cioè esso sia sufficiente o no a spiegare le emorragie. Casi di emoftoe da porpora emorragica o da emofilia sono descritti (dal Weil), ma son sicuramente eccezionali. In genere, però, tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento (e il Samek giustamente ribadisce il concetto) sono diffidenti di fronte ad emottisi e dubitano sempre la concorrenza di un altro fattore per lo più tubercolare (vedi a questo proposito le interessanti osservazioni di Aloigi e Boggian della scuola di Frugoni, convalidate da ricerche della nostra scuola). Qui ci troviamo precisamente in queste condizioni: l'esame ra-

diologico polmonare ci denuncia l'esistenza di una scissurite destra superiore con esiti di pleurite circoscritta. Quest'alterazione del parenchima polmonare può esser già di per sè sufficiente a spiegare il ripetersi di piccole emoftoi congestizie; a maggior ragione quando si tratti di un soggetto con diatesi emorragica.

È tempo di occuparci del quadro clinico complessivo e di incasellarlo, se possibile, in una formula diagnostica nota. Anche in questo, come nel primo caso, non possiamo parlare per ovvie ragioni già illustrate, nè di emofilia, nè di porpora emorragica, di scorbuto o di morbo di Barlow, o di endoteliosi emorragica, *ma dobbiamo avvicinarci al morbo di Werlhof.* F dico « avvicinarci » e non « confonderci » poichè sono evidenti i caratteri di atipia che lo separano dalla classica sindrome di Werlhof: « in primis » la mancanza di piastrinopenia, secondariamente il comportamento del tempo di emorragia che è risultato normale a distanza dei mestrui e nettamente alterato solo in periodo mestruale o post-mestruale; in terzo luogo, il lieve ritardo nella retrattività del coagulo.

È bensì vero che le piastrine apparivano alterate nella loro struttura e poco atte ad aderire fra di loro, ripetendosi quelle alterazioni fisiopatologiche che costituiscono la base (per verità, non ancora ben sicura) della così detta « tromboastenia ». Quest'ultimo dato, unito ai precedenti ereditari, clinici ed ematologici, ci *fa propendere per una forma di porpora cronica acquisita, atipica, tromboastenica, ricorrente in epoca mestruale ed associata ad una tubercolosi a blanda diffusione linfoematogena; e per analogia al caso precedente ed ai riferimenti bibliografici, abbiamo presupposto la coesistenza di una tubercolosi della milza.*

Ma, giunti a questo punto, dobbiamo interrompere la nostra discussione diagnostica e fare una rapida rassegna della letteratura medica odierna.

Nel campo delle porpore tbc. è uscito in questi ultimi anni un ottimo lavoro del Villa, il quale prendendo lo spunto da un'accurata e completa osservazione clinico-anatomica di una porpora fulminante in soggetto con tbc. acuta a tipo miliarico, ha richiamato l'attenzione degli studiosi sulle lacune esistenti ancora oggi sull'argomento e sopratutto sulla necessità di precisare il tipo clinico, la localizzazione e i caratteri istologici della tubercolosi nei casi di porpora, adottando la stessa tecnica di indagine ematologica ed autoptica in uso per le emopatie sistematiche. Egli distingue i casi di porpora tbc. in due grandi categorie: in una, mette tutte quelle forme di porpora che intervengono come epifenomeno, spesso terminale, di una tubercolosi già manifesta, la quale costituisce l'asse principale della sindrome clinica; nell'altra, tutti quei casi in cui la porpora sembra primitiva, mentre in effetti nasconde una tubercolosi che per molto tempo è rimasta allo stato di latenza. Noi ci occuperemo di questo secondo aspetto del problema.

Già prima del Villa, numerosi AA. si erano interessati dei rapporti fra porpora e tubercolosi: tra essi citerò Mollière, Rendu, Bensaude e Rivet, della scuola di Hayem, che parlano di forme tbc. miliariche, lo Jona che occupandosi della patogenesi delle ecchimosi cutanee incolpa le lesioni degenerative e trombotiche dei capillari e dei precapillari; Carnot, Harvier, Lebert e Barietay, Pratzikas ed altri.

Schupfer ha studiato ben 27 casi di porpora primitiva, portando un importantissimo contributo all'argomento. Egli pensa che la tubercolosi sia re-

sponsabile della maggior parte delle porpore apparentemente primitive, sopratutto di quelle croniche ad accessi ricorrenti ed emette l'ipotesi che ciò avvenga per una speciale localizzazione del germe; per conto suo si orienta verso le ghiandole a secrezione interna e sopratutto verso la surrenale. Anche Garin e Cannata hanno osservato casi di porpora tbc. e dànno molta importanza genetica alle alterazioni delle surrenali colpite dal virus tbc. Altri AA. hanno trovato una tubercolosi miliarica splenica o spleno-epatica: così Opitz e Silberberg, Hallermann, Rosenthal, che pure hanno trascurato gli esami sistematici del midollo osseo. Naegeli ritiene che nella tbc. miliarica la diatesi emorragica sia da riferire alla formazione nel midollo di numerosi tubercoli; però solo Askanazy, in un caso di splenomegalia tbc. clinicamente primitiva, ha sottoposto ad accurati esami istologici gli organi ematopoietici, riscontrando una tbc. fibrosa del midollo, con ipoplasia mieloide e iperplasia del connettivo collageno.

Villa riscontra nel suo caso una fibrocaseosi dei gangli linfatici, una tbc. nodosa della milza, tbc. miliarica recente del fegato e dei polmoni. Istologicamente i tubercoli fibrocaseosi nella milza erano a sede penicillare o follicolare con ipoplasia del tessuto mieloide, iperplasia dello stroma e degli endoteli vasali. Negativa la ricerca del bacillo di Koch. Nel midollo osseo nessuna alterazione specifica, ma ipoplasia di alto grado del tessuto mieloide differenziato, con iperplasia dell'elemento istioide fisso e migrante.

Egli si orienta decisamente verso un'alterazione del tessuto emopoietico, che ritiene preesistente, forse congenita e che agirebbe come *fattore predisponente;* su di esso verrebbe ad aggiungersi il secondo fattore « tubercolosi miliarica recente », *scatenante e consensuale col primo* nel provocare il *terzo fenomeno morboso*: la *sindrome emorragica.*

E, in realtà, ritengo che il Villa abbia orientato in un giusto senso lo studio delle porpore tbc., più comprensibili oggi che conosciamo meglio di un tempo la numerosa gamma di manifestazioni cliniche della tbc., i loro rapporti genetici, la loro tendenza evolutiva (vedi a questo proposito le relazioni al Congresso di Bari di Gamna e Omodei Zorini, ottobre 1931), ed abbia ben valutato l'intervento di un « quid » predisponente, per cui *soltanto alcune e non tutte le miliari* danno manifestazioni emorragiche, nonchè l'importanza di una prevalente localizzazione negli organi ematopoietici. Occorre una serie d'indagini ematologiche ed autoptiche in casi del genere, siano o no presenti i fenomeni di diatesi emorragica, ciò che ci proponiamo di fare nel futuro, valendoci del vasto materiale clinico-anatomico del nostro Istituto.

Ma, per ritornare a bomba, appare suggestiva nel nostro secondo caso la successione morbosa: 1) *fattore predisponente congenito di trombo-astenia;* 2) insorgenza in epoca giovanile di una *tubercolosi latente, che, aggiungendo al primo il fattore tossi-infettivo Kochiano*, da un lato ha aggravato il difetto congenito della piastrinopoiesi e dall'altro ha leso la struttura e la funzionalità dei capillari, per cui sono insorte le emorragie cutanee in coincidenza con le leggere riprese primaverili e mestruali del processo tubercolare (*fattore scatenante*); 3) scarsa e lenta diffusione linfoematogena del virus, onde si spiegano gli episodi articolari ed emoftoici.

Sospettando anche questa volta una prevalente localizzazione del bacillo tubercolare nella milza, abbiamo consigliato alla paziente la splenectomia,

che viene brillantemente eseguita il 25 gennaio 1933 dal chiarissimo prof. R. Alessandri, alla cui squisita cortesia rendiamo vive grazie.

La milza è libera da aderenze e si asporta con facilità. Il gemizio di sangue dalla ferita appare normale. Nulla di patologico all'ispezione del cavo addominale.

Decorso. — La temperatura sale il primo giorno a 38,8, per poi diminuire gradatamente nei giorni successivi fino a raggiungere le cifre abituali di 37,1-37,2. Il 2 febbraio la ferita appare già chiusa per prima. Il 4 febbraio, l'a. rientra nel reparto di origine.

Gli esami ematologici dimostrano:

Velocità di sedimentazione dei globuli rossi: prima ora: 22, seconda ora: 51.

Eritrociti: 4.500.000. Emoglobina 65. Leucociti 10.600. Formula leucocitaria: neutrofili 63%. Eosinofili 2. Basofili 1. Linfociti 14. Monociti 20. Spostamento a sinistra della formula di Arneth.

Tempo di emorragia 6 primi. Prova del laccio: negativa. Piastrine 400.000.

La paziente accusa modica astenia e la cefalea abituale. Non presenta più petecchie spontanee o provocate da puntura.

Il 4 marzo compare la mestruazione che è ritardata e scarsa. Ha temperatura subfebbrile. Tempo di emorragia: 3 minuti primi.

Piastrine 200.000.

Alla fine di marzo la paziente ha un attacco influenzale in coincidenza ad una piccola epidemia grippale verificatasi in sanatorio; durante questo periodo emette qualche escreato striato di sangue.

Nel mese di maggio s'inizia una *cura tubercolinica*, a dosi molto piccole e distanziate, che continua tuttora. Non ha più presentato manifestazioni emorragiche di sorta. Attualmente è tuttora degente in clinica; la temperatura è normale da una quindicina di giorni. È aumentata di peso di kg. 4.

Esame anatomico della milza:

L'organo pesa 220 grammi, è rivestito da una capsula liscia e trasparente. Al taglio, la polpa appare un po' aumentata e congesta; *si trova un solo nodulo miliarico d'aspetto caseoso* che viene asportato per le ricerche batteriologiche. Son ben visibili i follicoli, non si osservano invece altri focolai facilmente enucleabili.

All'esame istologico, eseguito su molte sezioni e diversi blocchetti inclusi in paraffina, la struttura dell'organo appare relativamente conservata. La polpa è un po' congesta, i seni sono ben evidenti, i cordoni leggermente ispessiti, le cellule reticolo-endoteliali normali per forma e quantità. I follicoli sono iperplasici con chiaro centro germinativo. *Manca invece il reperto di una tubercolosi miliarica diffusa.* Si osservano solo in qualche punto, al centro dei follicoli, uno o due elementi giganteschi, senza le caratteristiche morfologiche delle cellule di Langhans (vedi figura n. 4), accanto a zolle di sostanza amorfa intercellulare che si colora in rosso vivo con l'eosina e in rosso giallastro con V. Gieson. Essa non è confondibile coi corpuscoli degenerativi di Flemming tingibili coi colori nucleari, non dà le reazioni dell'amiloide, non contiene ferro nè calce, ma assume spesso intimo contatto con le pareti di capillari e pre-capillari, acquistando i caratteri di blocchi di sostanza jalina.

Vengono eseguite dal prof. Daddi estese ricerche batteriologiche dal materiale splenico, di cui riporto la relazione gentilmente fornitami:

« Dopo cauterizzazione della superficie si fanno semine in brodo comune dal polo superiore, dalla regione mediana e dal polo inferiore della milza. Dagli stessi punti s' asportano dei pezzetti di parenchima che vengono triturati in mortaio: della pappa di organo triturata una parte viene seminata direttamente, senza omogeneizzazione, su cinque tubi di Petragnani normale, cinque Petr. glicerinato al 5 %, cinque Petr. cera, tre Petroff, tre Lubenau; l'altra parte viene omogeneizzata e se ne seminano tre tubi di Petr. normale, tre Petr. glicerinato al 5 %, tre Petr. cera, tre Petroff e tre Lubenau.

Altri sei provettoni Petragnani vengono seminati col nodulo di aspetto caseoso. Con la stessa pappa di organo sospesa in eguale quantità di soluzione fisiologica sterile, s'iniettano tre conigli (due endoperitoneo ed uno sottocute: Centgr. 3 per ciascuno) e tre cavie. Nessuno di questi animali, sacrificati dopo tre mesi, ha presentato lesioni tubercolari.

Dopo tre giorni le provette con brodo semplice sono rimaste sterili (assenza di germi d'inquinamento). *Dopo 25 giorni in un provettone seminato dal nodulo caseoso si nota una colonia tipica per il bacillo di Koch (all'esame microscopico: bacilli acido-resistenti tipici tubercolari).* Nulla negli altri provettoni. Si fa trapianto dalla colonia osservata che è molto lento a svilupparsi: solo il 26 maggio si è potuto avere una patina sufficiente per inoculare un centgr. sottocute ad un coniglio.

Questo coniglio ucciso il 22 giugno non presentava nessuna lesione tubercolare.

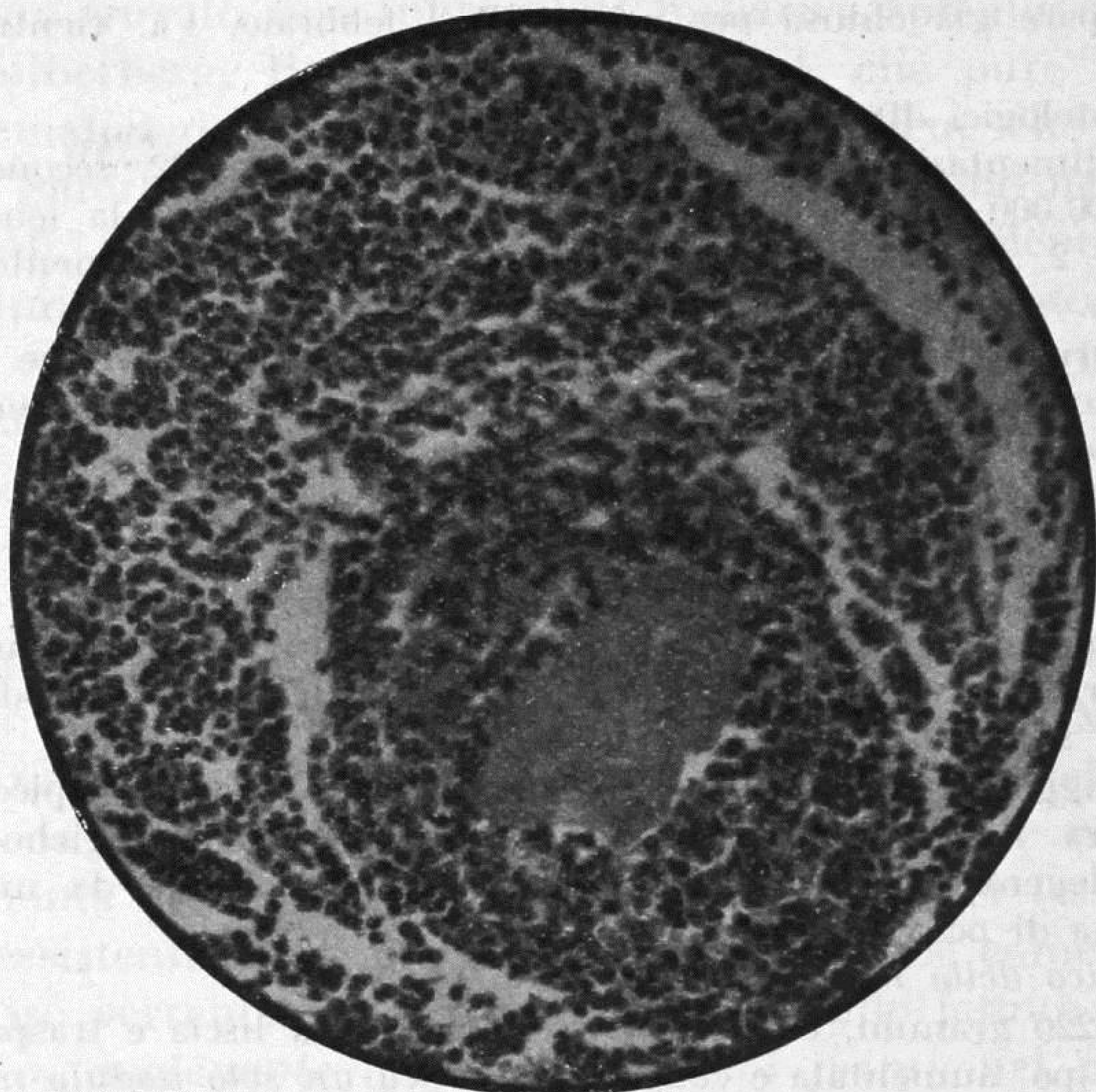


Fig. 4.

In conclusione, le ricerche batteriologiche hanno messo in evidenza un ceppo bacillare verosimilmente umano a scarsa attività patogena.

I due casi clinici presentano notevoli analogie:

1) manifestazioni emorragiche « tipo porpora apparentemente primitiva » e dominante per vari anni il quadro morboso, ma insorta in donne adulte senza precedenti tubercolari familiari e personali, senza diatesi emorragica famigliare manifesta, ad evoluzione relativamente benigna e ricorrente;

2) porpora atipica, senza piastrinopenia, ma con trombo-astenia probabilmente congenita, con tempo di emorragia prolungato (in un caso soltanto in periodo mestruale) tempo di coagulazione normale, retrattilità del coagulo ritardata, prova del laccio debolmente positiva;

3) esacerbazione dei fenomeni emorragici in epoca primaverile, e in periodo catameniale, i quali regrediscono più o meno completamente nelle altre stagioni dell'anno e nei periodi intermestruali;

4) insorgenza, qualche anno dopo l'inizio della porpora, *di una febbricola,* coi caratteri della febbre tubercolare, accompagnata a un modico ingrandimento della milza e del fegato;

5) concomitanza di una *tubercolosi latente d'origine linfoematogena che si è localizzata in prevalenza nella milza* e che ha dato in un caso anche una scarsa lesione pleuro-polmonare con susseguenti emoftoi (forse per la

più lunga durata del processo morboso avanti la splenectomia: *sei anni* in confronto di *quattro*);

6) virus molto attenuato ed a scarsa attività patogena che ha determinato in un caso focolai di tubercolosi miliarica cronica della milza a struttura fibro-epitelioide, privi di bacilli all'esame batterioscopico, nell'altro un solo focolaio caseoso, da cui si è isolato un ceppo di bacilli tubercolari umani.

La scarsità di virus tubercolare è nota nel campo della tubercolosi clinicamente primitiva della milza: Greppi, che ha riassunto in una recente monografia il nosografismo della singolare forma morbosa, rileva infatti il carattere fibro-epitelioide dei focolai, la scarsa quantità dei bacilli, spesse volte non dimostrabili all'esame diretto. Per la patogenesi egli pensa a una propagazione per via sanguigna o linfatica ascendente dall'intestino o dagli organi genitali femminili di un virus ad azione torpida ed attenuata, sia per qualità intrinseche del germe, sia per la natura del tessuto colpito. Hirschfeld, rilevando come sia difficile isolare il germe della milza ritiene si tratti di un « virus filtrabile ». Anche Paisseau e Vialayd avrebbero trovato in un caso di porpora reumatica l'U. V. T.

Noi avevamo presupposto prima dell'intervento, l'esistenza di un ceppo tubercolare bovino; e questo, sia per la via d'ingresso probabilmente intestinale, per la tendenza relativamente benigna della forma che rimane a lungo circoscritta e a carattere produttivo, per la scarsità dei bacilli dimostrabili, per l'allattamento artificiale avuto dai nostri due soggetti, per il comportamento della cutireazione del II caso (positiva con la tub. bovina e negativa coll'umana); ipotesi che non è stata confortata dal reperto batteriologico. Tuttavia non riteniamo l'ipotesi ingiustificata in casi del genere, cioè quando il processo sia originato e rimanga circoscritto al campo addominale: essa attende eventuale conferma dalle ricerche ulteriori;

7) è ancora da rilevare come la splenectomia, felicemente attuata in entrambi i casi, abbia giovato insieme ad una cura vaccinica ad arrestare completamente le manifestazioni emorragiche e la successiva evoluzione del processo tubercolare, ciò che estende le indicazioni dell'intervento anche alla categoria delle porpore secondarie, quando la causa eziologica risieda nell'organo stesso e si possa intervenire in epoca opportuna.

In definitiva, ritengo che questa *singolare sindrome clinica di « porpora emorragica piastrinoastenica e tbc. nodulare della milza » possa essere considerata sotto una propria veste, corrispondendo al gruppo già definito come « pretubercolare », trovi il suo fondamento patogenetico nell'intervento sinergico e intermittente di due fattori, l'uno congenito, l'altro acquisito, l'uno piastrino-astenico, l'altro tossi-infettivo tubercolare, da soli insufficienti a produrre le manifestazioni emorragiche e sia suscettibile di guarigione in seguito a una terapia associata chirurgica e specifica (splenectomia e cura tubercolinica)*.

Roma, giugno 1933.

RIASSUNTO.

L'A. illustra estesamente due casi di porpora emorragica associata a tubercolosi nodulare della milza: in entrambi la porpora era atipica, non trombopenica ma tromboastenica, aveva colpito due donne in età adulta, manifestandosi con emorragie cutanee e mucose ricorrenti in periodo pre-me-

struale e durante le stagioni primaverili, in un caso determinando anche emottisi. In entrambe la tubercolosi era latente, rappresentata essenzialmente da una febbricola (in un caso associata a un reperto radiologico polmonare di scissurite superiore destra) e interessava anatomicamente la milza, sotto forma di tbc. miliarica cronica nella prima malata, e di un nodulo caseoso isolato nella seconda. In quest'ultima è stato possibile, dopo pazienti ricche batteriologiche di isolare un ceppo tubercolare a virulenza attenuata di natura umana. Circa la patogenesi, l'A. ammette la concomitanza di due fattori, l'uno congenito predisponente (tromboastenia), l'altro acquisito scatenante (fattore tossi-infettivo tubercolare) e ricorrente in epoca determinata. La splenectomia felicemente attuata in entrambi i casi ha tolto la principale sorgente di tossine tubercolari e ha giovato ad arrestare le manifestazioni emorragiche. Una successiva cura tubercolinica ha poi fatto regredire anche la febbricola tubercolare onde si raggiunse in entrambi una guarigione durevole della singolare sindrome clinica.

L'A. discute la diagnosi e le particolarità cliniche del quadro morboso, presentando una radiografia e tre microfotografie.

LAVORI CONSULTATI.

Una ricca bibliografia sulle porpore tbc. è raccolta nelle monografie recenti.

Di Guglielmo. *Le diatesi emorragiche.* Pavia, 1927.

L. Villa. *Orientamenti per lo studio delle porpore secondarie tubercolari.* Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi, 1928.

Samek. *Le porpore emorragiche.* Pisa, 1931.

Schupfer. *Sulla porpora emorragica cronica e sua patogenesi.* Rivista critica di Clinica Medica, n. 23 e seg., 1917.

Sotti. *Sulla tubercolosi primitiva della milza.* Archivio per le Scienze Mediche, n. 12, 1908.

Cecconi. *Diatesi emorragiche.* Minerva Medica, n. 18, 1925.

Garin. *Porpora emorragica e tubercolosi.* Riforma Medica, vol. II.

Bufalini. *Splenomegalia tubercolare primitiva a forma miliarica.* Ibid., 1921.

Mino. *La milza nella patologia delle malattie emorragiche.* Policlinico, Sez. Medica, 1925.

Greppi. *La tubercolosi primitiva della milza. Trattato di ematologia* del Ferrata. Nuova edizione, 1928.

Hallermann. *Ueber den Verlauf einer Falles von Milztuberkulose und seine Behandlung.* Klinische Wochenschrift, n. 11 Heft.

Luisada. *Tubercolosi primitiva della milza con epatite sclerotica secondaria.* Minerva Medica, n. 31, 1932.

Lunedei. *Fenomeni conseguenti alla stasi e all'ischemia provocata negli arti nello studio delle sindromi emorragiche.* Rivista di Clinica Medica, 1932.

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A Pozzi, resp

Anno XL Roma, 1° Dicembre 1933 - XII Num. 12 (fine)

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. C. FRUGONI

Osservazioni cliniche e fisiopatologiche sopra un caso di anemia aplastica

Il fenomeno della dissociazione siero-globulare in anemia aplastica come curiosità biologica e come base per determinare la durata della vita dei globuli rossi.

Studio delle occasioni di pericolo proprie agli anemici aplastici in corso di ripetute trasfusioni e dei mezzi per evitarle.

Dott. MARCELLO LUSENA, aiuto e docente

Il 20 gennaio 1932 entrò nella nostra clinica un ammalato le cui condizioni generali erano già da molto tempo compromesse per una profonda anemia di cui solo numerosissime trasfusioni di sangue avevano potuto frenare, fino a quel momento, la fatale progressione.

Il paziente, C. A., di anni 48, impiegato bancario, già ufficiale combattente nella guerra mondiale, non presentava nulla di particolare nella sua anamnesi famigliare e nemmeno in quella personale remota.

Il 14-8-1928, trovandosi sulla spiaggia di un paese presso Napoli, avvertì ad un polpaccio una puntura straordinariamente dolorosa e vide un insetto allontarsi dalla parte lesa donde sgorgava qualche goccia di sangue. La sera stessa insorse, con brividi, una febbre la quale, mantenendosi continua sui 39° durò 5 giorni e lasciò il paziente profondamente abbattuto. Durante questo periodo, egli non avvertì nessun dolore e l'esame dell'orina non mostrò segni patologici. Da allora deperì in modo quasi continuo per qualche mese, poi parve riprendersi, ebbe nel febbraio del 1929 una nuova ricaduta e un'altra nel maggio successivo. Nel luglio, trovandosi all'isola Liri, un attacco di febbre alta, durato due o tre giorni, segnò il principio di un nuovo periodo di deperimento. Poco dopo notò la comparsa di una piccola manifestazione cutanea sul pene, secondo lui, a tipo ulceroso, con tumefazione delle ghiandole inguinali :guarita in 15 giorni.

Il 12 agosto primo esame del sangue praticato per consiglio del medico: i globuli rossi erano 2.500.000. Nella stessa epoca un esame radiologico del tubo digerente pare abbia mostrato l'apparenza di una ulcera duodenale in via di cicatrizzazione. Un mese dopo, avendo egli anche seguito una dieta strettissima in relazione alla diagnosi anzidetta, il suo deperimento era enormemente accentuato, i globuli rossi scesi al numero di 900.000. Ne derivò una diagnosi di anemia perniciosa e quindi una epato-terapia che però non mostrò alcun effetto. Il 18 ottobre con cmc. 650 di sangue ebbe inizio una lunga e ininterrotta serie di trasfusioni. Immediatamente dopo la prima le condizioni dell'infermo migliorarono notevolmente. In quell'epoca fece anche una serie di iniezioni di Neo Salvarsan, arrivando a gr. 0,45. Ma il trattamento fu abbandonato perchè provocatore di disturbi. Nel febbraio del 1930 nuova cura epatica senza nessun risultato: il miglioramento immediatamente consecutivo a ogni trasfusione andava attenuandosi entro 30 giorni. Le trasfusioni si facevano generalmente ogni 40 giorni con quantità di sangue le quali gradualmente crebbero fino a raggiungere nell'estate del 1930 la dose di litri 1,500 e gli intervalli oscillavano sui 50 giorni. Così le sue condizioni, nonostante tutte le più svariate risorse della terapia antianemica e ripetutamente antiperniciosa, sono rimaste immutate fino al momento dell'ingresso in clinica, avendo passato intanto qualche periodo di degenza in questa stessa clinica nella primavera del 1930 e in vari ospedali di provincia. Nell'aprile del 1930, alcune settimane dopo, ai primi di agosto, alla fine d'ottobre dello stesso anno, nell'aprile e nel novembre del 1931, si presentarono dei periodi altamente febbrili simili a quelli cui abbiamo già accennato.

Si può dire complessivamente che le condizioni del paziente abbiano sensibilmente guadagnato con l'inizio delle grandi trasfusioni di litri 1,500; è da notarsi che di regola dopo ogni trasfusione piccola o grande il paziente andava soggetto a una molesta reazione con brividi e febbre della durata di qualche giorno senza però che si notassero clinicamente o analiticamente manifestazioni da distruzione globulare. Al momento del suo ingresso l'ammalato sta discretamente: 12 giorni prima aveva ricevuto litri 1,500 di sangue. L'esame obbiettivo al momento dell'ingresso in Clinica, ce lo rappresenta in uno dei momenti più favorevoli di un ciclo che si ripete con regolarità e monotonia da più di due anni.

E. O.: individuo di costituzione longilinea, in condizioni generali piuttosto scadenti. Pelle secca, squamosa, colorito delle mucose visibili e della pelle pallido, masse muscolari ipotrofiche e ipotoniche.

Nulla a carico dello scheletro. La compressione dello sterno, delle epifisi e delle diafisi delle ossa lunghe è indolora. Decubito indifferente.

Sensorio integro, psiche serena e tranquilla; polso 84, respiro 20, t. 36,5, pressione 103-58.

A carico dei vari organi e apparati, eccettuato uno stato di grave gengivite e un debordamento appena percepibile del fegato e della milza, non si nota assolutamente nulla.

Ricerche eseguite immediatamente dopo l'ingresso: orina: niente di anormale, urobilina assente. Cutireazione con la tubercolina: negativa.

Wassermann. Meinicke, Kahn: negative.

Esame delle feci: stercobilina presente, qualche fibra muscolare indigerita. Weber negativo, non uova di parassita (ripetuti esami con arricchimento). Non forme protozoarie.

Esami ripetuti della funzionalità gastrica: marcatissima ipochilia (in tre esami a distanza di tempo, una volta a digiuno, due volte dopo pasto di Leube, rispettivamente: HCl = ass., A. T. = 0,33 ‰; HCl = ass., A. T. = 0,28 ‰; HCl = ass., A. T. = 0,70 ‰).

Esame radiografico dell'apparato digerente: negativo.

Esame radiografico del torace: negativo.

Sangue: Hb. 57, globuli rossi 3.400.000, valore globulare 0,80, globuli bianchi 2300.

Formula: neutrofili 38; eosinofili 0; basofili 0; linfociti 58; monociti 4.

Istologicamente: Globuli rossi normali per forma, grandezza e tinta. Non forme nucleate o con residui nucleari, nè basofili, o policromatofili o qualsiasi altra forma immatura, giovanile o patologica.

Piastrine 100.000; prova del laccio negativa; tempo di coagulazione 19 minuti; tempo di emorragia 3 minuti; resistenza globulare: minima 0,48, media 0,44, massima 0,36.

Reazione di Van d. Bergh: diretta e indiretta negativa.

Ricambio emoglobinico: su feci di tre giorni 1-2-3 febbraio:

Bilina eliminata nelle 24 ore: unità Terwen 160.

Indice emolitico 1,3.
Azotemia: 0,32. Fundus oculi: nulla di particolare.

Le condizioni relativamente buone del malato andarono ben presto peggiorando fino al 26 febbraio, giorno in cui, essendo il paziente ridotto a 1.100.000 globuli rossi con 27 di emoglobina, fu praticata una trasfusione di cc. 1500 ottenendosi poco dopo la solita reazione con brividi, febbre (e notammo in clinica anche albuminuria) cui già ho accennato nella storia. L'andamento della malattia durante la degenza del p. nella nostra Clinica durata fino al 13 lugilo 1932 fu sempre assolutamente monotono e uguale a quello antecedente al suo ingresso. A parte aggiungo qualche rilievo che sarà in seguito discusso. L'ammalato subì durante la sua degenza cinque trasfusioni di sangue di litri 1 e 1/2 ciascuna. Il 26 febbraio da 1.100.000 globuli rossi fu portato con la trasfusione a 2.700.000. Il 18 aprile da 1.000.000 a 2.700.000. Il 15 giugno da 1.050.000 a 2.850.000. Il 13 di luglio, uscendo egli dalla Clinica, mancano i dati ematologici.

A.

Esami di sangue e trasfusioni dal 9-I-1932 *al* 13-VII-1932.

9-I-32: Trasfusione 1.500 (11 giorni prima di venire in Clinica).

			Ricambio emoglobinico
20-I-32		3.400.000	
3-II-32		2.400.000	1 2 3 } II-1933: 1,3
11-II-32		1.600.000	
16-II-32		1.800.000	
17-II-32		1.740.000	
18-II-32		1.670.000	
20-II-32		1.376.000	
22-II-32		1.150.000	
23-II-32		1.084.000	
24-II-32		1.100.000	
25-II-32		1.100.000	
26-II-32	(prima della trasfusione	1.100.000	0,78 nei tre giorni precedenti } la trasfusione
26-II-32	(dopo la trasfusione)	2.700.000	
28-II-32		2.600.000	0,42 nei tre giorni successivi } la trasfusione
2-III-32		2.500.000	
5-III-32		2.500.000	
8-III-32		2.300.000	
19-III-32		2.100.000	
31-III-32		1.600.000	
9-IV-32		1.250.000	
18-IV-32	(prima della trasfusione)	1.000.000	
18-IV-32	(dopo la trasfusione)	2.670.000	
30-IV-32		2.700.000	
9-V-32		2.210.000	
19-V-32		1.760.000	
27-V-32		1.420.000	
2-VI-32		1.200.000	
7-VI-32		1.200.000	
11-VI-32		1.200.000	
15-VI-32	(prima della trasfusione)	1.050.000	
15-VI-32	(dopo la trasfusione)	2.850.000	
23-VI-32		2.200.000	
24-VI-32		1.900.000	
25-VI-32		1.790.000	
27-VI-32		1.440.000	0,89 sulle feci dei giorni 28, 29, 30 giugno.
1-VII-32		1.270.000	
4-VII-32		1.150.000	
13-VII-32		trasfusione.	

Per brevità non si mettono le formule leucocitarie: leucopenia con linfocitosi relativa circa come uno dei primi esami riferiti nella storia. I globuli bianchi salivano dopo le trasfusioni da 1600-2000 a 2500-3000, stando i polinucleati sempre sul 30 %. Hb. sempre circa 1 o appena inferiore a 1. Solo qualche volta un po' superiore.

Mancano gli esami del 13-VII. Si sa soltanto che il 4 luglio l'ammalato aveva 1.150.000. Nell'acclusa tabella *A* sono messi in colonna tutti gli esami di sangue compiuti durante la sua degenza. Aggiungo che fu riprovata parecchie volte la resistenza globulare trovando sempre dei valori normali. Fu cercata la pressione oncotica: 32 cm. di H_2O. Il ricambio emoglobinico, fu trovato per lo più inferiore alla norma. Dal punto di vista terapeutico si provarono, per non insistere in inutili e noiosi elenchi, tutte le terapie possibili antianemiche, non escluse, ben si intende, quelle in ogni loro forma contro l'anemia perniciosa, le irradiazioni del midollo, ecc. A parte un cospicuo miglioramento ottenuto della grave gengivite in seguito a cure locali e a un trattamento vaccinico con un vaccino da me preparato con streptococchi coltivati dalle gengive, abbiamo constatato durante il lungo decorso l'assoluta e totale inefficacia di qualunque rimedio, eccettuate le trasfusioni. Esse venivano fatte dal chirurgo, come risulta dall'acclusa tabella, a intervalli di circa 50 giorni e come abbiamo visto con quantità notevoli di sangue. Il P. apparteneva al II gruppo. I donatori di regola al I. Dopo i primi assaggi, l'operatore, che fu sempre lo stesso, salì ben presto alle grandi quantità (1500 cmc.) avendo notato come queste fossero le più convenienti. A ciò del resto egli si sentì consigliato anche da motivi d'ordine tecnico. Infatti il P. aveva disgraziatamente vene poco sviluppate e male aggredibili, per cui non raramente fu necessario metterle allo scoperto. L'ammalato aveva perciò interesse a ridurre al minimo il numero delle trasfusioni per non correre il rischio di mettere un giorno l'operatore in eccessive difficoltà. Aggiungo anche che per un insieme di ragioni indipendenti da noi (la famiglia doveva con gravi sacrifizi procurare i donatori che solo di rado si poterono trovare tra i nostri pazienti) la trasfusione veniva per lo più compiuta quando la sua necessità era ormai divenuta imperiosa. Anche per questa ragione era consigliabile fare ogni volta i massimi rifornimenti possibili del sangue. Per completare subito le notizie sull'intero decorso, dirò che il paziente avendo seguitato a curarsi in famiglia con le trasfusioni, morì il 25 gennaio per una forma intercorrente probabilmente setticemica sopravvenutagli un mese dopo l'ultima trasfusione. I parenti m'informarono che egli aveva nel collo una zona infiammata e infiltrata senza tendenza alla suppurazione

Durante il periodo della nostra osservazione, tutta la sintomatologia apparve sempre come già ho accennato, assolutamente monotona, senza tendenze al miglioramento e neppure al peggioramento, uguali nell'intensità e nella durata presentandosi i vantaggi delle trasfusioni, unico rimedio efficace. L'ammalato poco dopo la trasfusione si sentiva magnificamente bene e presentava anche un aspetto soddisfacente. Dopo una ventina di giorni circa cominciava ad accusare una certa debolezza, finchè, gradualmente peggiorando sempre la situazione, egli era costretto a mettersi a letto dove si teneva assolutamente apatico e depresso, divenendo veramente un sofferente, fino al nuovo rifornimento. Il doloroso ciclo si ripeteva ormai con tanta regolarità di sintomi obbiettivi e subbiettivi che il P. affermava di potere in qualunque momento dalle proprie sensazioni valutare il numero dei propri globuli rossi. E per quanto ciò potesse apparirmi una fantasia di malato, pure dovetti ricredermi, constatando ripetutamente come nelle sue valutazioni non si scostasse che minimamente dai resultati delle conte. Durante tutta la degenza, l'esame istologico del sangue non variò mai. Osservazioni pazienti, lunghe e molte volte ripetute, non misero mai in evidenza la più piccola traccia di aniso o poichilocitosi nè di globuli rossi con sostanza granulofilamentosa. Quindi l'aspetto di una forma totalmente aplastica.

Una volta esclusa nel nostro paziente qualunque causa anemizzante conosciuta (tumori, parassiti, nefriti, ecc.) la discussione diagnostica di questo caso doveva necessariamente ridursi nel campo delle vere e proprie emopatie primitive. E per non fare diagnosi differenziali del tutto inutili, scartate tutte quelle forme d'anemia le quali si accompagnano a tumore della milza o alterazioni marcate della resistenza globulare o all'immancabile presenza di fatti rigenerativi, non restava che ridursi nel campo delle forme così

dette aplastiche. Ma noi sappiamo con quanta eccessiva facilità alcuni si rifugiano in questa diagnosi. Anzitutto bisogna distinguere dalle anemie plastiche quelle che, pur somigliando clinicamente e ematologicamente, sono da collegarsi coll'anemia perniciosa: varietà aplastica dell'anemia perniciosa. Noi conosciamo fin dalla prima classica osservazione di Ehrlich il carattere anatomico essenziale di un'anemia aplastica e cioè la vera aplasia midollare, laddove in certe forme aplastiche soltanto in apparenza, il midollo all'esame istologico è risultato anzi iperattivo. Nel nostro caso è mancata l'autopsia. Soltanto nel corso della degenza fu possibile una biopsia di cui parlerò più avanti. Quando essa fu fatta in fondo non servì che di conferma a una diagnosi già bene fondata di anemia aplastica. Abbiamo detto poco fa come in primo tempo sia stata avanzata fuori della Clinica una dignosi di anemia perniciosa. Anche noi, per quanto ne mancassero all'epoca delle nostre osservazioni le caratteristiche cliniche e ematologiche, non abbiamo voluto rinunziare a ripetuti tentativi di terapia antiperniciosa, ma con gli stessi risultati negativi che già erano stati antecedentemente osservati. Ma, a parte l'assenza di ogni carattere di perniciosità nel sangue, a parte il criterio *a iuvantibus* che in questi casi non è indifferente, dobbiamo subito tener presente come la caratteristica fondamentale dell'anemia aplastica è quella del non aumentato o anzi diminuito ricambio emoglobinico; laddove detto ricambio emoglobinico tende piuttosto all'aumento nelle anemie in genere e in modo pronunziato ed elettivo in tutte quelle a impronta emo distruttiva. Anzi da Frank, Eppinger, Schneider, Beneche, Gorke e altri, risulta che « nell'anemia aplastica pura... il ricambio emoglobinico rileva un grado di emolisi nettamente inferiore al normale ». Così si esprime il Greppi il quale ha portato a queste ricerche larghi contributi e vorrebbe attribuire il termine di anemia pseudo-aplastica a tutte quelle forme che, pur avendo in comune con essa in modo più o meno completo il quadro ematologico, rivelano attraverso le manifestazioni di una esagerata emolisi, caratteri di affinità con l'anemia perniciosa. Ma anche prima di avere regolarmente constatato attraverso l'analisi del ricambio emoglobinico una ben modesta distruzione di sangue, bastava tener conto del colore pallido del siero e dell'assenza costante di urobilinuria per affermare ragionevolmente essere i processi emolitici piuttosto diminuiti che aumentati nel caso nostro. I reperti del ricambio emoglobinico e la totale assenza di elementi che si scostassero da quelli comuni nel sangue circolante, notata negli strisci fatti col midollo da biopsia che si presentava grasso e giallastro, confermano tassativamente il carattere arigenerativo del nostro caso. L'estrema povertà di polinucleati specie nei momenti lontani delle trasfusioni, l'allungamento del tempo di coagulazione, la discreta diminuzione delle piastrine entrano a buon diritto nel quadro. Possiamo dunque dire che i criteri clinici, istologici, ematologici e biochimici, concordano pienamente nella affermazione della diagnosi di anemia aplastica vera. Vedremo in seguito come un raro reperto ematologico confermi in modo certo la totale assenza di eritropoiesi nel nostro paziente. Sulla origine di questa malattia non è il caso di fermarsi, potendosi essa definire a buon diritto criptogenetica a prescindere da certe anemie a impronta aplastica con ricambio emoglobinico diminuito, da taluno osservate in certe nefriti croniche (Griva e Asinelli; Grignani, Diena, Aubertin, questi ultimi cit. da Greppi).

Soltanto non voglio passar sotto silenzio l'episodio citato al principio

della storia al quale forse non senza ragione il paziente faceva risalire l'origine del suo male. Non dimentichiamo che la violenta forma febbrile sopravvenuta poche ore dopo la puntura da insetto e ripetutasi poi parecchie volte durante il decorso della malattia, non chiaramente interpretabile, potrebbe forse rappresentare la manifestazione accessionale e acuta di un virus in qualche modo non estraneo alla malattia stessa. Che oltre a particolari intossicazioni (benzolo, raggi X, ecc.) anche agenti infettivi possano provocare o sostenere di tali stati anemici, è cognizione corrente (Hirschfeld, Naegeli, ecc.). Recentemente Merklen, Waitz e Kabacher hanno descritto un caso di anemia a tipo aplastico in un vagabondo pidocchioso e denutrito il quale guarì dopo assistenza e disinfestazione. Questi AA. emettono l'ipotesi tutt'altro che irragionevole che i parassiti o producendo tossine o trasmettendo qualche virus (il loro paziente febbricitava un poco), possano avere avuto parte nel determinismo della forma. Anche un caso descritto dai giapponesi Osato, Hashimoto e Takigawa sembra aver avuto relazione con agenti infettivi: si trattava di una donna che, sempre sana in precedenza, fu colta improvvisamente da dolor di denti con tumefazione di una guancia e consecutiva anemia progressiva a tipo aplastico. Morte in nove mesi.

Teniamo quindi presente l'inizio della malattia nel caso qui studiato nella eventualità che l'avvenire offra altre occasioni di confronto e analogia. Intanto importa notare che quando la così detta tisi midollare sia sostenuta da cause tossiche o infettive eventualmente capaci di regressione, nessuno può escludere la possibilità di guarigione. È opinione corrente che l'anemia aplastica sia inguaribile in quanto sostenuta da lesioni midollari profonde. Ma in realtà la letteratura cita casi che sono guariti come per es. quello del vagabondo rammentato poco fa e quello del Birk che si riferisce a un bambino di un anno. D'altra parte, quand'anche tra le forme guaribili e le non guaribili esistesse una differenza fondamentale, ciò non avrebbe nessuna importanza dal lato pratico, dal momento che non ci è consentito di riconoscerla in vita. Al paziente le trasfusioni hanno concesso tre anni e mezzo di vita, cioè a mia conoscenza molto più di quanto abbia vissuto qualsiasi altro anemico aplastico e quando una malattia intercorrente lo ha travolto, la sua anemia non era più grave che per il passato. Ciò dimostra che le ripetute trasfusioni di sangue possono mantenere l'aplastico allo statu quo, funzionando come semplice terapia sostitutiva. E la trasfusione in casi come questo, oltre che rappresentare un soccorso doveroso, potrebbe riuscire anche definitivamente utile, perchè non è escluso che nel corso di qualche anno l'ignoto agente mielotossico non possa finalmente esaurirsi. Questa speranza potrebbe apparire invero tanto più fondata se avessero ragione quelli i quali credono, come il Birk, che tali anemie non siano totalmente aplastiche. Ma a mio parere l'argomento sul quale si fonda questo concetto basato, come vedremo, sulla presunta brevità della vita dei globuli rossi, è errato, come più avanti mi propongo di dimostrare.

***

L'analisi del decorso dal punto di vista ematologico offre lo spunto a rilievi a confronti non privi di interesse. Anzitutto è meritevole di attenzione il fatto che l'esame del sangue nel nostro p. prima e dopo la trasfusione mostrava una notevole concordanza con la previsione teorica nel senso non

fisiologico, ma aritmetico della parola. Questa evenienza, come sappiamo, è tutt'altro che costante. Greppi e Ratti e qualche altri prima di loro (Ashby, Hempel ecc.) hanno visto che alla trasfusione non succede una concentrazione proporzionale di proteine, globuli ed emoglobina, quale sarebbe da prevedersi se l'organismo si comportasse come un sistema chiuso e inerte, ma al contrario, cioè come se invece di sangue si fosse iniettata soluzione fisiologica. Gran parte dei globuli apparentemente scomparsi andrebbero a rifugiarsi nei visceri. Altrimenti le cose si svolgevano nel nostro paziente. Pesando egli 47 Kgr. ed essendo fortemente anemico (perciò tendenza alla pletora plasmatica), non saremo lontani dal vero valutando la massa del suo sangue a circa quattro litri, tenendo conto delle cognizioni più moderne in argomento chiaramente spiegate nel lavoro Greppi e Ratti. Perciò quando il paziente il giorno 26 febbraio, avendo globuli r. 1.100.000, ricevette litri 1,5 di sangue, cioè un quantitativo in gl. r. equivalente a ben litri 6,75 di un sangue eguale al proprio, essendo notoriamente rapidissima l'eliminazione dal circolo della parte acquosa in eccesso sulla massa precedente alla trasfusione, avrebbe dovuto trovarsi dopo la trasfusione a 2.900.000 circa e in effetto trovammo 2.700.000. Quando il giorno 18 aprile, trovandosi a 1.000.000, ricevette litri 1,5 di sangue, avrebbe dovuto salire a 2.850.000 circa e in effetto trovammo 2.670.000. Quando infine, il 15 giugno, avendo 1.050.000, ricevette litri 1,600, avrebbe dovuto salire a circa 3.050.000 e in effetto trovammo 2.850.000.

La diversità dei reperti miei da quelli di Greppi non deve eccessivamente meravigliare, in quanto si tratta di ricerche fra loro mal confrontabili, praticando essi piccole trasfusioni (in media 300 cmc.) mentre nel caso nostro si superava anche litri 1,5.



Un'altro fatto degno di attenzione riguarda l'andamento del ricambio emoglobinico. Come si può vedere dalla tabella, non soltanto detto ricambio è stato in vari momenti del decorso inferiore alla norma (già vedemmo che ciò costituisce appunto il carattere precipuo delle forme aplastiche in confronto a quelle non aplastiche e anche di più a maggior ragione in confronto di quelle a impronta emolitica) ma tale carattere si è mantenuto anche dopo le trasfusioni; anzi il rallentamento è marcato. In occasione della trasfusione 26-II-32 il ricambio fatto su feci dei tre giorni precedenti e dei tre giorni successivi alla trasfusione ha dato valori rispettivamente 0,78-0,42. Ciò dimostra che a differenza di quanto avviene secondo Greppi e Rossi nelle anemie emolitiche e in quelle secondarie ipocromiche a modica emolisi (dove alla trasfusione di sangue può seguire un breve ma netto episodio emolitico) il fatto non si verifica nella forma aplastica. Di più, si può riflettere che il rallentamento rilevato nel ricambio dopo trasfusione è perfettamente in chiave col fatto che in profonda anemia aplastica in epoca lontana dalla trasfusione i globuli hanno una percentuale di vecchi molto maggiore che dopo l'introduzione di sangue sano e quindi maggiore sarà la giornaliera scomparsa in percentuale clinicamente espressa dal ricambio emoglobinico (1).

(1) Le determinazioni relative al R. E. sono state fatte col metodo Melli che ricava i suoi valori da quello originale di Terwen. Detto metodo assai più semplice dell'originale, per quanto meno esatto, ha dato però sempre nella nostra Clinica buoni risultati

Ho già detto poco fa come il nostro p. appartenesse al gruppo II e avesse ricevuto sempre sangue di donatori universali.

Devo ora riferire che, essendo l'appartenenza al gruppo II del nostro p. cosa notoria fino dal principio delle trasfusioni, rimasi non poco sorpreso quando, nell'osservare le reazioni coi soliti emodiagnostici, vidi che l'agglutinazione era negativa coi due sieri test. II e III, come se il paziente appartenesse al gruppo I. Credetti da prima che ci fosse stato qualche equivoco d'altronde non pericoloso per il paziente, dato che i suoi abituali fornitori di sangue erano sempre stati donatori universali. Ma quando la sua riconosciuta qualità di II mi venne confermata, volli ripetere personalmente l'esame non più servendomi del solito emodiagnostico, ma facendo l'analisi sistematica e completa, cioè provando separatamente il siero del p. contro globuli dei quattro gruppi presi da altri malati e sieri dei quattro gruppi contro i globuli del p. Potei così constatare un fatto tra i più singolari: Il siero del paziente era un siero II, i suoi globuli erano globuli I.

Bisognava ammettere che le ripetute trasfusioni di sangue I avessero ormai cancellato nel nostro aplastico ogni residuo globulare II o per meglio dire ogni residuo reperibile. Volli allora approfondire la questione e vi riuscii perfettamente preparando delle miscele di globuli di gruppo diverso a varia percentuale e sottoponendole poi all'azione di un siero capace di agglutinare una sola delle due specie.

Tecnica: Globuli rossi gruppo I e II lavati e riportati a volume in NaCl. Si preparano venti miscele dove i globuli II sono in dosi percentuale crescenti da zero a 100%. Venti provette con 0,50 di plasma I puro (1) e in ognuna di esse si gettano due gocce di miscela globulare al 10%. Con questa tecnica, alla quale sono giunto per tentativi e che mi è sembrata la più sensibile, si vede qualche traccia di agglutinazione fino a dove i globuli II sono il 10% e così così dove sono il 5% del totale. Aggiungo che ho voluto fare l'esperimento provando tutte le combinazioni siero globulari possibili e ho constatato come agli effetti di questa determinazione si equivalgano tutte. Recentemente mi sono inbattuto in un lavoro di Görl il quale ha trovato che in una miscela dove i globuli II sono in proporzione di 1:40 si può ancora produrre agglutinazione con un siero III.

Una volta ben stabilita questa tecnica, l'ho applicata al caso nostro, sottoponendo i globuli del p. all'azione di plasmi I e III senza poter constatare mai la più piccola traccia di agglutinazione. La prova è stata ripetuta diecine di volte, scegliendo i plasmi più attivi e in varie epoche anche immediatamente prima delle trasfusioni, cioè quando maggiore avrebbe dovuto essere la proporzione dei globuli propri e sempre con esito negativo. A titolo di curiosità non voglio dimenticare che in questo anemico aplastico il plasma II non si mostrava più debole della media, cioè più povero in agglutinina β. Al contrario, poteva considerarsi nella categoria di quelli fortemente agglutinanti. Non mi fermo sui dettagli dei dosaggi. Per questo si

(1) Meglio lavorare col plasma che col siero perchè questo, se usato fresco, potrebbe coagulare tracce del plasma che eventualmente fossero rimaste coi globuli rossi dell'altro sangue e ciò può essere causa di falsi apprezzamenti (vedi articolo Lusena in bibliografia). Io prendevo per queste prove i sangui dai pazienti con citrato, centrifugato procurandomi plasmi e globuli di tutti i gruppi.

usava il metodo descritto nel lavoro da me fatto eseguire a Lederfeind. Ignoro e probabilmente non è stata oggetto di rilievo l'importanza che può avere il fatto che in una grave anemia di questo genere non sia compromessa la produzione delle agglutinine di gruppo. Forse non è del tutto senza interesse dal punto di vista fisiologico questa prova netta e direi come sperimentale dell'indipendenza tra i sistemi eritropoietici e quelli produttori degli anticorpi naturali.

È dunque dimostrato come in nessun momento il sangue del nostro p. presentasse globuli propri in quantità reperibile, cioè superiore a circa il 5 %. Vedremo la capitale importanza di questo agli effetti di alcune deduzioni.

Successivamente ho trovato nella letteratura un caso analogo, sebbene non altrettanto completo, di sostituzione. Ne parla Morawitz il quale constatò in una donna affetta da anemia perniciosa che aveva ricevuto parecchie trasfusioni di sangue I una imponente maggioranza di globuli I mentre il suo siero si manteneva sempre II. Questo durò circa sei mesi. In seguito alla dieta epatica fu possibile diradare e cessare le trasfusioni, tornando così il sangue alla sua composizione normale. E siccome secondo Morawitz e anche secondo l'opinione corrente non è possibile che i globuli cambino di gruppo, così ne viene che per alcuni mesi quella donna ha vissuto totalmente o quasi di globuli estranei, oppure che quelli fabbricati da lei si distruggevano più rapidamente di quelli trasfufi. Questa seconda ipotesi Morawitz tiene per vera e difatti nella p. c'erano segni di rigenerazione globulare e di emolisi. Di qui la dimostrazione che i globuli dell'An. Perniciosa si distruggono più rapidamente di quelli normali, la qual cosa, contraddetta da altri autori, è importante nell'interpretare la patogenesi dell'An. Perniciosa. Siccome però il Morawitz, per escludere che i globuli della sua paziente debbano la loro più rapida distruzione all'azione dannosa della agglutinina anti A cioè α, ci informa che non può essere così perchè il siero della p. stessa non si era modificato, cioè non presentava agglutinina α, mi sembra logico porre su questa argomentazione almeno una ampia riserva: al lume delle nozioni classiche della serologia l'azione lesiva della agglutinina α sui globuli che certamente sono in eccesso, come dimostra la loro parziale ma perenne sopravvivenza, presuppone appunto l'assorbimento della agglutinina medesima e quindi per definizione la sua scomparsa dal plasma!

Ma, a parte questa breve digressione sulla vitalità globulare nell'An. Perniciosa in contrasto ad altre anemie ecc., argomento che qui non mi pare il caso di discutere, è interessante questo richiamo all'esempio unico (almeno per mia conoscenza) portato dalla letteratura di quella che si potrebbe chiamare dissociazione siero-globulare, non senza far notare che nel caso riportato dal clinico di Lipsia la sostituzione era solo parziale.

La sostituzione totale da me osservata non soltanto costituisce una elegante curiosità biologica, ma anche il punto di partenza verso due ordini di deduzioni:

1) rispetto alla dibattuta questione sull'esistenza o meno di una anemopoiesi veramente totale;

2) rispetto a un problema di fisiologia al quale è strettamente collegata l'interpretazione e la misura di non poche evenienze patologiche: voglio dire la durata della vita dei globuli rossi umani.

***

Quanto al primo problema,i mi pare chiaro come, non essendo mai riusciti i globuli rossi del p. (secondo gruppo) a raggiungere nel sangue la proporzione del 5% nemmeno in immediata precedenza di trasfusione, dal gennaio al luglio 1932, noi possiamo dire di aver assistito coi nostri occhi a un decorso di aplasia totale. Chè le ragioni giustamente addotte dal Morawitz a favore di una rapida distruzione di sangue nella sua malata di An. Pern. non potrebbero adattarsi al caso nostro, dove il quadro morfologico e il ricambio emoglobinico diminuito depongono verso la ipo e non iperfunzione midollare, la ipo e non la iperemolisi. Parlando di emopoiesi, anemia aplastica, ecc. intendo riferirmi in tutto il presente lavoro alla produzione dei globuli rossi, non a quella dei polinucleati e delle piastrine. Circa i polinucleati, si può dedurre dal loro scarsissimo numero (5-600 per mmc.) che con ogni probabilità erano anche essi quelli introdotti con la trasfusione, per quanto non sia facile fare calcoli esatti come per gli eritrociti. Ancora più vago riuscirebbe un giudizio sulle piastrine. Ma quanto a queste si deve tener presente che (a parte l'allungamento del tempo di coagulazione) nella storia del paziente non compaiono fatti che parlino per un'assenza di piastrine, nemmeno nell'epoca anteriore all'inizio delle trasfusioni. Per restare quindi al sicuro io intendo riferirmi soltanto alla eritropoiesi.

La situazione di questo malato aplastico nel quale i globuli rossi donati periodicamente si distruggono senza che mai appaia reperibile in mezzo a loro la più piccola quantità di globuli fabbricati dal paziente invita a risolvere per mezzo del calcolo la questione della durata di vita dei globuli rossi. Ho cercato di farlo prendendo come dati quelli che mi sono stati offerti dalle trasfusioni del 26 febbraio e del 18 aprile. Esse sono le sole che ci consentano di conoscere il numero dei giorni passati dalla trasfusione precedente, di quelli passati prima della successiva, e la misura della anemizzazione raggiunta nel periodo intervallare. Infatti mi mancano i dati ematologici precedenti e successivi alla trasfusione del 10 gennaio avvenuta prima dell'ingresso e quelli dal 13 luglio in là e non è utilizzabile il periodo successivo al 15 giugno perchè turbato da una crisi emolitica della quale avremo occasione di parlare.

Trasfusione del 26 febbraio: il paziente a 7 settimane di distanza (arrotondando la cifra, in realtà 47 giorni) dall'ultima trasfusione aveva 1.100.000 globuli rossi. È stato portato a 2.700.000. Ha impiegato 53 giorni per scendere a 1.000.000. Con questi dati, ammettendo beninteso, come io credo di aver dimostrato, l'assenza assoluta in qualunque momento di globuli del gruppo secondo, cioè prodotti dal paziente, si può evidentemente calcolare la durata della vita dei globuli. Siccome, però, mi mancano le cognizioni tecniche per ottenere il risultato in modo diretto, se pure ciò è possibile, mi sono studiato di arrivarci per tentativi; cioè, avanzata l'ipotesi di una durata tot, ho controllato se essa potesse o meno adattarsi ai dati di fatto. Senza naturalmente perdermi nell'inutile descrizione dei vari tentativi, cercherò di mostrare come nascano le cifre che io ritengo utili. Abbiamo detto che il paziente da 1.100.000 è salito a 2.700.000. Perciò nell'unità di volume sono contenuti 1.600.000 eritrociti presi al momento da un uomo sano. Se noi

supponiamo per un istante che la vita dei globuli rossi normali duri 17 settimane, è evidente che, essendo nella miscela rappresentate tutte le età, questo sangue sarà distribuito in porzioni da 94.000 ciascuna appartenenti a varie età da una a 17 settimane. Non si può dire lo stesso del sangue del nostro paziente il quale subì una trasfusione sette settimane fa e oggi essendo egli disceso a 1.100.000 non presenta nel suo sangue traccia di globuli propri. Tra i suoi globuli i più giovani hanno dunque già compiuto la settima settimana di età. Essi appartengono quindi alle età di otto, nove, dieci, undici, dodici, tredici, quattordici, quindici, sedici, diciassette settimane. E ognuna di queste età sarà propria di 110.000 globuli. Perciò, cominciando fin dal momento della trasfusione a invecchiare tutti i globuli, morendo man mano quelli che terminano la loro diciassettesima settimana (110.000 più 94.000 cioè 204.000) il paziente avrà:

dopo la 1ª settimana	globuli	2.496.000
» » 2ª »	»	2.292.000
» » 3ª »	»	2.088.000
» » 4ª »	»	1.884.000
» » 5ª »	»	1.680.000
» » 6ª »	»	1.476.000
» » 7ª »	»	1.272.000
» » 8ª »	»	1.068.000
» » 9ª »	»	864.000

In realtà il paziente aveva:

2.500.000	dopo 8	giorni
2.300.000	» 13	»
2.100.000	» 22	»
1.600.000	» 34	»
1.250.000	» 43	»
1.000.000	» 53	»

Non è priva di interesse l'applicazione dello stesso calcolo con ipotesi di 17 settimane alla seconda trasfusione (18 aprile).

Il paziente era disceso, come abbiamo visto, a 1.000.000 in 53 giorni. È stato portato a 2.700.000 ed è tornato ad 1.050.000 in 58 giorni. Siccome le cifre di 53 e di 58 divise per 7 lasciano la differenza troppo forte e cioè di circa mezza settimana, ci converrà a costo di appesantire questo ragionamento con molte cifre, di considerare la durata della vita dei globuli in 34 mezze settimane.

Il sangue donato (1.700.000 globuli) è distribuito attraverso 34 età, cioè, 50.000 sono vecchi di mezza settimana, 50.000 di una ecc. Il sangue del paziente è tutto più vecchio di 53 giorni e quindi sarà diviso in 19 età diverse delle quali la più giovane è di 16 mezze settimane e ognuna comprenderà 52.600 globuli. A partire dalla trasfusione ogni mezza settimana il paziente andrà perdendo 52.600 più 50.000 cioè 102.600 globuli. Egli ne avrà quindi:

dopo la 1ª mezza settimana	2.597.400
» » 2ª » »	2.494.800
» » 3ª » »	2.392.200
» » 4ª » »	2.289.600
» » 5ª » »	2.187.000

dopo la 6ª	mezza settimana	2.084.400
» » 7ª	» »	1.981.800
» » 8ª	» »	1.879.200
» » 9ª	» »	1.776.600
» » 10ª	» »	1.674.000
» » 11ª	» »	1.571.400
» » 12ª	» »	1.468.800
» » 13ª	» »	1.366.200
» » 14ª	» »	1.264.000
» » 15ª	» »	1.161.400
» » 16ª	» »	1.058.800
» » 17ª	» »	956.200
» » 18ª	» »	853.600
» » 19ª	» »	741.000

A partire dalla diciannovesima mezza settimana il paziente lasciato senza trasfusione diminuirebbe di 50.000 per ogni mezza settimana, cioè continuerebbero a morire i gl. trasfusi, essendo oramai terminati quelli anteriori alla trasfusione:

In realtà il nostro paziente mostrò:

dopo 21 giorni	2.210.000	invece di	2.084.000
» 31 »	1.760.000	» »	1.776.000
» 39 »	1.420.000	» »	1.571.000
» 44 »	1.270.000	» »	1.366.000
» 49 »	1.200.000	» »	1.264.000
» 53 »	1.200.000	» »	1.161.000
» 58 »	1.050.000	» »	1.058.000

Quel giorno si fece una nuova trasfusione. Secondo questi calcoli i quali corrispondono ad ambedue le trasfusioni, la vita dei globuli rossi dovrebbe quindi essere stata, almeno nel caso nostro, di 17 settimane. Noi possiamo anche facilmente rilevare che il contegno del paziente circa la velocità di anemizzazione, è sempre stato lo stesso. Per quanto mi manchino tutti i dati numerici completi come per queste due trasfusioni, sappiamo però che egli per lo più faceva una trasfusione di un litro e mezzo all'incirca ogni 50 giorni.

I risultati di questo calcolo mi hanno meravigliato assai, non avendo ancora consultato la letteratura ed essendo in possesso solo delle cognizioni correnti le quali attribuiscono ai globuli rossi una durata di poche settimane. Posso anche dire che prima di avere eseguito questi calcoli, mi sembrava che la velocità di anemizzazione del nostro paziente costituisse appunto una conferma delle cognizioni anzidette a causa di quella che si potrebbe definire come una curiosa illusione logica che forse non è del tutto estranea alla loro origine e corrente accettazione. Infatti chiunque venga interrogato sulla possibilità di dedurre la lunghezza della vita dei globuli rossi dal caso di un anemico aplastico il quale portato da 1.000.000 a 2.700.000 abbia impiegato 7-8 settimane per tornare al punto di partenza, risponde facilmente che tale durata sarà all'incirca di 7-8 settimane. Riflettendo attentamente sul fatto anche senza impostare materialmente il calcolo, si dovrebbe comprendere come la durata della vita dei globuli rossi deve essere di necessità ben più lunga del tempo occorrente alla massa totale per ridursi di due terzi o più

Riassumendo i risultati di queste dimostrazioni aritmetiche, possiamo

dire: la quantità di globuli rossi riscontrati nel nostro paziente dopo la trasfusione diminuiva come se la durata di vita di essi globuli fosse di 17 settimane, ammettendo il paziente come veramente aplastico. E siccome ciò appare chiaro dalle descritte prove di agglutinazione, la prova deve ritenersi dimostrata. Si può ammettere, tanto per non trascurare una eventualità veramente un po' teorica, che il loro numero, apparendo inferiore al vero per la pletora plasmatica, che in maggior povertà di sangue potrebbe essersi accentuata in confronto della relativa floridezza dei primi giorni dopo la trasfusione, c'ingannasse di qualche poco in meno. In tal caso la loro vita supererebbe anche le 17 settimane.

Utilizzando il sistema di calcolo ora dimostrato, si può determinare facilmente la durata dell'effetto utile di trasfusioni minori o maggiori di quelle da noi usate. Si vede che, limitandosi a mezzo litro per volta, si scenderebbe ad 1.000.000 in 20 giorni circa, con un litro in meno di 40 giorni. Se fosse possibile portare rapidamente il paziente con grandi trasfusioni a 5.000.000 (e non basterebbero 4 litri) questo, una volta abbandonato a se stesso, avrebbe bisogno assoluto di nuovo sangue in 80-90 giorni. Dal calcolo dovremmo quindi desumere che in aplastico di comune o scarsa corporatura, le trasfusioni di litri 1,5 siano le più pratiche e le economiche in senso chirurgico e finanziario.

Ora mi preme far rilevare che quando anche il limite di reperibilità dei g. r. in una miscela con globuli di altro gruppo fosse molto più alto di quanto mi risulta (vedi anche Goerl che dichiara di trovarli fino alla proporzione di 1:40) e quando anche la loro proporzione salisse proprio alla fine del periodo essendo stata bassa al principio, per colmo di circostanze sfavorevoli, l'errore sarebbe sempre molto piccolo; per es. se i g. r. da noi creduti 1.000.000 per mmc. fossero in realtà solo 800.000, essendo misti con 200.000 del gruppo II, ciò significherebbe la loro vita essere solo 8-10 giorni più breve di quella calcolata. Errore, come si vede, di poca importanza, e che ad ogni modo sono ben certo di avere evitato, essendo alle mie prove il limite di reperibilità straordinariamente più basso.

Il lettore che voglia comprendere la cosa in modo sommario senza confondersi con tante cifre considererà semplicemente, data l'impostazione del problema, come sia del tutto inammissibile una durata globulare per es. di 50 giorni: perchè in tal caso a parte le tappe intermedie, il sangue avrebbe già dovuto essersi sostituito completamente a spese dell'eritropoiesi ed apparirebbe perciò costituito al 100% da globuli II gruppo. Mentre abbiamo visto come di tali globuli non appaia traccia nemmeno al 58° giorno.

In realtà, le idee sulla durata della vita dei globuli rossi sono contradittorie. E sorprende che in tanta incertezza i dati più diversi siano stati presi come argomento dai vari autori per interpretazioni di evenienze patologche. Di più, è notevole il fatto che perfino quelli che hanno attaccato il problema chimicamente, cioè deducendo la quantità dell'emoglobina distrutta giornalmente da quella della bilina eliminata, hanno ottenuto valori disparatissimi: dai 10 giorni di Jacobs e Scheffer ai 140 di Lichtenstein e Terwen. I globuli rossi vivrebbero 30 giorni secondo Quincke, 37 per Eppinger, 15 per Brugsch e Retzlaff, fino a 60 secondo Zervell. Wildegans ha studiato il problema con diversi metodi dei quali il più interessante mi sembra quello della trasfusione in anemico di sangue di policitemico, per poi riconoscere al microscopio i

globuli più colorati nella miscela. Ma dopo il 14° giorno, la differenza diventava male apprezzabile. Nel suo libro appena uscito sulla trasfusione del sangue si trova una completa rivista sull'argomento. L'Eppinger aveva, come dicemmo, stabilito la vita dei g. r. sui 37 giorni, sulla base della quantità di bilirubina raccolta con la bile da fistola biliare e con sondaggi duodenali. Ma se oggi si rifanno i calcoli partendo da dati più esatti di quelli di cui Egli disponeva e sapendo che un uomo di 70 chili possiede 750 grammi di Hb e non già 490, la vita dei globuli rossi sale a 75-80 giorni. Tuttavia il Greppi, dopo essersi diffuso sulla questione tende a svalutare i metodi chimici per questa determinazione. E fra tante discussioni e incertezze non senza ragione il Naegeli dirime la questione assai semplicemente: « sulla durata della vita dei g. r. non abbiamo nozioni certe. Non si può dalla quantità di urobilina concludere sul grado della distruzione globulare... ». Fra tanta incertezza di opinioni tendenti a considerare per lo più assai breve la vita dei globuli rossi, non potevo imbattermi senza trovare notevole interesse nelle ricerche di Ashby ed in quelle eseguite con la sua tecnica da Wear, Warren, Ames; giacche essi, con tecnica non chimica, ma microscopica sono giunti ad attribuire ai globuli una durata capace di raggiungere i 113 giorni, cioè per l'appunto straordinariamente vicina a quella trovata da me nel nostro aplastico per mezzo del calcolo. Pur rimandando il lettore per i dettagli di tecnica alle pubblicazioni originali, accennerò soltanto che il metodo consiste nell'iniettare globuli di donatore universale in un paziente per es. del III gruppo. E poi, facendo agire un siero che agglutini il III gruppo, contare al microscopio il numero dei globuli inagglutinati. Questi andranno diminuendo fino al limite dell'errore tecnico, cioè fino verso i 50.000, perchè anche dal sangue III, usato con le diluizioni indicate, circa 50.000 per mmc.; restano liberi. Poco dopo la trasfusione se ne possano vedere inagglutinati più di 400.000.

Gli AA. hanno utilizzato questo ingegnoso metodo sopratutto per studiare la durata dei globuli rossi trasfusi in casi anemia perniciosa e di anemia semplice, ed hanno anche provato a trasfondere in malato di anemia perniciosa globuli presi ad altro paziente della stessa malattia, senza trovare apprezzabili differenze. E ciò è di somma importanza per lo studio dell'anemia perniciosa, ma su questo non credo di dover entrare in merito.

Sono state criticate queste ricerche specie dal Moravitz e dal Görl. Tuttavia l'appunto di tecnica mosso dal Görl e cioè, che scuotendo energicamente le provette con le miscele, si possa liberare dalla massa dei globuli agglutinati un numero di questi assai superiori a quello già ammesso nell'errore tecnico, non ha, a parer mio, gran valore, tanto più che Asbhy e gli altri già citati hanno ottenuto con questo metodo attraverso molti anni resultati concordi. D'altra parte, anche volendo essere severi con il metodo e fermarsi solo alle quantità notevoli di globuli inagglutinati, bisogna attribuire agli eritrociti una durata di vita doppia o tripla di quella che anteriormente si riteneva.

E ciò ha tanta maggiore importanza in quanto non pochi studiosi e per citarne uno tra i più illustre (Morawitz) tesaurizzano ai fini di molte interpretazioni la nozione comunemente accettata che i globuli vivano trenta o quaranta giorni. A mio parere non è davvero trascurabile la concordanza dei reperti americani coi miei, nè si può negare un grande valore al fatto che i

metodi seguiti sono tanto diversi quanto possono esserlo due metodi: microscopico l'uno, aritmetico l'altro. Quello da me seguito è indubbiamente molto più preciso; o per meglio dire, mentre potrebbe semplicemente essere utilizzabile per un altro anemico qualsiasi, assicura un'esattezza quale non si potrebbe desiderare maggiore nell'occasione veramente rara e preziosa dal punto di vista sperimentale di un anemico aplastico, in cui si sia avuta la sostituzione dei globuli. In tale situazione l'assenza dei globuli II, ci esonera dalla necessità di fare apprezzamenti, confronti ecc., di affrontare impicci di tecnica, riducendosi semplicemente a un puro computo.

Senza entrare in inutili particolari e digressioni, è intuitivo quanta importanza abbia l'accertamento di questa nozione. Basti rammentare che l'esistenza dell'anemia veramente aplastica è stata contestata anche recentemente (Birk) basandosi sul fatto che, siccome la vita dei globuli rossi dura circa quattro settimane, se un'anemia fosse aplastica, il p. dovrebbe morire dentro quattro settimane. Invece, ammettendo come io ammetto, che la vita dei globuli sia di diciassette settimane, un uomo il quale dal completo benessere cadesse in anemopoiesi totale potrebbe resistere senza trasfusioni circa tre mesi.

Io sono inclinato a credere che nel nostro p. a ricambio emoglobinico rallentato, i globuli rossi vivessero qualche giorno di più della norma. E questo potrebbe anche darci ragione dal fatto che le mie cifre superano leggermente quelle trovate come massime dagli autori americani col loro metodo d'osservazione microscopica.

Sopra una non comune causa di incompatibilità in occasione di trasfusioni ripetute e sulla possibilità di prevenirla.

Durante la precedente trattazione ho accennato un episodio emolitico venuto a turbare seriamente le condizioni del malato e a inutilizzare ai fini dei nostri calcoli sulla durata di vita dei globuli rossi i dati della trasfusione 15 giugno 1932.

Il paziente, trovandosi con 1.050.000 globuli rossi a 58 giorni di distanza dall'ultima trasfusione, ricevette litri 1,600 di sangue da due donatori procurati come il solito dai parenti. Ne derivò una reazione con brividi, febbre, malessere generale, assai più molesta delle altre volte seguita ben presto da una abbondante crisi emoglobinurica, fatto questo che non si era mai verificato. Dopo l'incidente che del resto si risolvette in breve, il malato un pò più pallido del solito (in una settimana era disceso a 2.200.000) parve rimesso. Ma la sua anemia progrediva assai più celermente che d'abitudine e dopo soli ventotto giorni si rese indispensabile una nuova trasfusione. Le altre furono eseguite fuori della clinica e della mia osservazione, precisamente il 23 agosto, 1° ottobre, 23 dicembre, cioè 33 giorni prima del decesso. Durante quella del 1° ottobre il p. aveva appena ricevuti i primi centimetri cubici del sangue del secondo donatore quando improvvisamente fu colto da brividi, collasso, diarrea. Un episodio simile a quello già osservato il 15 giugno. Per l'appunto si trattava dello stesso donatore della prima volta e che a noi era stato assicurato appartenere al II gruppo.

L'interpretazione del primo incidente era parsa oscura. Perchè se talvolta succede che il sangue gruppo I (donatore universale) diluendosi troppo

poco in quello del paziente, ne aggredisca i globuli a seconda del caso con α o β, non si vedeva come il secondo potesse attaccare i globuli I di cui il paziente era ormai portatore, nè in qual modo i globuli II potessero patire dal siero II del p. D'altra parte non era il caso di pensare a errori di tecnica di nessun genere. Inoltre era la prima volta che il paziente riceveva sangue del gruppo II, cioè del proprio.

Recentemente, riesaminando i fatti che sono oggetto di questo lavoro e avendo saputo dall'incidente 1° ottobre, mi parve di aver compreso l'origine di tali evenienze. Queste, come si vedrà più avanti, possono essere riconducibili alle cognizioni serologiche stabilite e correnti nei gruppi sanguigni, quando tali cognizioni vengano messe in rapporto colla situazione assolutamente singolare e altrimenti impossibile in natura nella quale può trovarsi un aplastico.

Abbiamo già visto, infatti, come il nostro aplastico fosse ridotto ad albergare soltanto globuli del I gruppo, pur appartenendo ancora al II il suo plasma.

A questo punto devo però dichiarare che proprio in questi giorni, essendo riuscito a conoscere il nome del donatore in questione e a chiamarlo in laboratorio e avendo voluto, per scrupolo, fare un controllo, ha constatato con meraviglia la sua appartenenza al gruppo III. Quindi gli incidenti appaiono oggi molto evidentemente e semplicemente spiegabili.

Tuttavia, siccome le cause di incompatibilità che mi ero prospettato per chiarirne il meccanismo quando si riteneva ancora essere il donatore del II gruppo, si appoggiano sopra l'adattamento al caso speciale dell'aplastico di cognizioni già stabilite e quindi possono di per se stesse avere il loro valore, così mi sembra opportuno dimostrarle egualmente.

Comunemente un sangue di donatore universale, cioè I, provvisto di agglutinine α e β iniettato in uomo del gruppo II non lo danneggia, perchè α si diluisce nel suo sangue incontrandovi un eccesso di globuli. Per riportarmi a una situazione serologica accessibile a chi abbia modesta esperienza di laboratorio sarebbe come mescolare un pò di siero antitifo assai diluito con una densa e abbondante sospensione di germi; resultato: non agglutinazione. Le successive trasfusioni di sangue I o II saranno sempre innocue. Ma nel caso nostro il p., pure avendo il suo siero II, non possedeva più alcun globulo proprio, ma solo quelli del gruppo I residui della trasfusione precedente. Quindi anche allora nessun danno con le trasfusioni: *ma l'agglutinina α restava libera in circolo*. Il giorno in cui è stato iniettato un sangue II, i globuli hanno trovato α e sono stati attaccati, come se la trasfusione fosse stata fatta in un individuo del gruppo I. È noto infatti come, mentre il siero I in pratica non è pericoloso quando è iniettato in gruppo II, III e IV, perchè si diluisce, ben diversa è la situazione quando nel sangue I si immettano globuli II - III o IV. Il grado di pericolosità differisce a seconda se il donatore del gruppo II si offra prima o dopo quello del I. In questo caso i globuli II, hanno trovato in circolo l'agglutinina α del donatore precedente appena iniettata: 750 centimetri di sangue in quattro litri. Quindi una fortissima concentrazione. Ma anche se non fosse stata fatta pochi secondi prima una trasfusione di gruppo I, ci sarebbe stato egualmente molto pericolo a

causa della trasfusione di litri 1,5 fatta molto tempo avanti. Per dare una idea della equivalenza siero globuli riguardo alla agglutinazione, basta riferirsi alle nozioni sull'entità del potere agglutinante che sono correnti. Secondo i dosaggi da me fatti eseguire a Lederfeind nella Clinica di Padova, su molti sieri, 0,50 di siero diluito fino a 32,64, non di rado 128, agglutina 0,05 di globuli rossi d'altro gruppo al 5 %. Quindi in cifra tonda un cmc. di siero agglutina 0,50 di sangue. Basta perciò che il siero I a distanza di tempo dall'introduzione sia ancora diluito a 1.100 (subito dopo la trasfusione potrà essere circa 1: 3, 1:3,5) per emolizzare rapidamente 20-30 cmc. di sangue II e anche di più mentre avviene l'introduzione, cioè più di quanto basta a provocare incidenti molto pericolosi. In pratica è verosimile che molto tempo ci voglia prima che α sia ridotta alla diluizione di 1 a 100. Non credo si sia mai studiato la cosa, ma noi sappiamo che gli anticorpi introdotti coi sieri immunizzanti si mantengono per settimane. E qui si tratta di anticorpi umani in sangue umano e in dose ben più cospicua di quanto non si usi in siero-immunizzazione.

Questa strana situazione di pericolo dipende unicamente dal fatto che il p., come aplastico, era totalmente sprovvisto di globuli II. In un'anemico II qualsiasi l'agglutinina α del sangue I trasfuso si sarebbe immediatamente legata coll'agglutinogeno A dei globuli gruppo II e il sangue iniettato successivamente non avrebbe potuto correre alcun rischio, se non quelli già corsi dai globuli II del paziente al primo ingresso del sangue I anzi già diminuiti dall'avvenuta diluizione e del resto notoriamente così scarsi che il sangue I si considera donatore universale.

Se avessimo preveduto il caso e essendo imminente la morte per anemia non fosse stato opportuno rinunziare alla trasfusione, nè possibile trovare seduta stante altro donatore, avremmo almeno potuto invertire l'ordine delle trasfusioni, dando al paziente prima il donatore II e poi il I. In tal modo il I avrebbe funzionato come d'ordinario da innocuo donatore universale e il rischio sarebbe stato rappresentato solo dai residui di α della trasfusione precedente. Tuttavia abbiamo visto come presumibilmente, salvo ricerche in contrario, l'agglutinina debba stentare assai a ridursi in diluizione così grande da non minacciare i primi cmc. di sangue introdotti.

L'esecuzione di tale ricerca, richiederebbe la presenza di un anemico aplastico il quale, ricevendo un sangue provvisto di una agglutinina che a lui manchi, la trattenga libera in circolo per mancanza dell'agglutinogeno corrispondente. In un caso come questo l'interreazione che anche a determinazioni già fatte è sempre prudente far precedere alla trasfusione, non mostra nulla, perchè l'agglutinina α contenuta nella goccia di sangue, anche concentrata a 1 a 4 - 1 a 5 non può agglutinare una goccia di sangue puro. Bisognerebbe perciò aver fatto addirittura un preciso dosaggio di α, cioè essere prevenuti.

In seguito a tutte queste considerazioni io desidero far presente come gli anemici aplastici e solo in quanto aplastici, i quali abbiano avuto ripetute trasfusioni corrono un grave pericolo cambiando una volta sangue quand'anche questo appartenga al gruppo proprio, e per maggior chiarezza ho cercato di rappresentare le eventualità da me previste nel seguente prospetto.

PROSPETTO DELLE OCCASIONI DI PERICOLO
PER GLI ANEMICI APLASTICI CURATI CON RIPETUTE TRASFUSIONI.

Aplastico: Gr. I . . . . Non può ricevere che sangue del gruppo I.

Aplastico: Gr. II . . . . Ha avuto trasfusioni di sangue I: ha quindi in circolo globuli I agglutinine α e β.
Se riceve sangue I: nessun danno.
Se riceve sangue II: questo agglutina causa agglutinina α.
Ha avuto trasfusioni sangue II: potrà avere senza danno I o II.

Aplastico: Gr. III . . . . Ha avuto trasfusione di sangue I: ha quindi in circolo α e β.
Se riceve una volta sangue III: agglutina per causa di β.

Aplastico: Gr. IV . . . . Ha sempre avuto sangue I: ha quindi in circolo α e β.
Se riceve una volta sangue I: nessun danno.
Se riceve sangue II: agglutinazione per causa di α.
Se riceve sangue III: agglutina per causa di β.
Se riceve sangue IV: agglutina per causa di α e β.
Ha sempre avuto sangue IV: potrà ricever senza danno qualunque sangue.
Ha sempre avuto sangue II: ha in circolo β.
Se riceve sangue I: nessun danno.
Se riceve sangue II: nessun danno.
Se riceve sangue III: agglutinazione per causa di β.
Se riceve sangue IV: agglutinazione per causa di β.
Ha sempre avuto sangue III: ha in circolo α.
Se riceve sangue I: nessun danno.
Se riceve sangue II: agglutina per causa di α.
Se riceve sangue III: nessun danno.
Se riceve sangue IV: agglutina per causa di α.

In conclusione, a prescindere dai rischi inerenti a trascuranza delle regole codificate o a qualunque altra causa di incidenti:

l'aplastico II corre pericolo in una eventualità: che, avendo ricevuto sangue I ne riceva poi del II;

l'aplastico III corre pericolo in una eventualità: che avendo ricevuto sangue I ne riceva poi del III;

l'aplastico IV corre pericolo in sette eventualità:

che avendo avuto sangue I ne riceva del II
» » » » I » » » III
» » » » I » » » IV
» » » » II » » » III
» » » » II » » » IV
» » » » III » » » II
» » » » III » » » IV

Si intende e si è visto dallo schema che tutti questi rischi non entrano in giuoco se il paziente ha avuto già in precedenza sangue proprio, ma nella pratica ciò può non avvenire ed anzi è corrente servirsi dei donatori universali. Senza contare che, volendo fare grandi trasfusioni, è facilissimo che non sia stato possibile trovare due donatori dello stesso gruppo del ma-

lato. In tal caso converrà non cominciare mai col gruppo I. Nel caso di un paziente gruppo IV, le probabilità di incidenti sono molto più numerose ed in una circostanza non sono evitabili con l'invertire l'ordine delle trasfusioni: cioè quando al letto del malato si disponga di due donatori del II e del III gruppo. Allora dovremmo contentarci di utilizzare uno solo dei due donatori. Tanto più credo opportuno insistere su quanto riguarda i pazienti del IV gruppo, in quanto, essendo queesto molto raro (circa 6 %) è quasi impossibile che un malato trovi dei donatori corrispondenti e così, contrariamente a quanto avviene per gli altri individui del IV che anzi sono favoriti dalla fortuna, essendo ricevitori universali (mancanza di agglutinine) in tale circostanza dovremo raddoppiare le nostre precauzioni. Quando si faccia la trasfusione con un solo donatore e non ci sia consentito dalla sorte di evitare le incompatibilità rappresentate dal prospetto, converrà almeno cercare nel plasma del malato l'esistenza dell'agglutinina temuta, cimentando il plasma con globuli rossi provvisti del corrispondente agglutinogeno in sospensione diluita, per es. 1 cm. di plasma a varie diluizioni, cominciando da quella 1/1 contro una o due gocce di globuli in sospensione al 5 %.

Quando si abbia in cura un aplastico presuntivamente bisognevole di moltissime trasfusioni, e specie di grandi trasfusioni per le quali necessitano due donatori come era il nostro, converrà tener conto di questo schema. E siccome non saremo sicuri che l'avvenire lo preservi dalla necessità impellente di una trasfusione incompatibile con lo schema stesso e magari fuori del nostro controllo, dobbiamo domandarci se non convenga di somministrargli soltanto la parte globulare del sangue, come riferisce d'aver fatto, sebbene per altri motivi, ma senza inconvenienti, il Morawitz, tanto più che il paziente nulla ha da guadagnare da imponenti dosi di zavorra proteica.

Riassunto e conclusioni.

L'A. ha studiato un caso di anemia che per i caratteri clinici, ematologici, istologici e biochimici è da considerarsi anemia aplastica.

Il paziente fu malato tre anni e mezzo e per 28 mesi mantenuto in vita con grandi trasfusioni di sangue eseguite ogni 50 giorni circa.

Durante la degenza in Clinica l'A. notò come i globuli rossi del gruppo II cui apparteneva il malato, fossero definitivamente e costantemente assenti, restando sempre fortemente agglutinante il siero II.

Lo studio del ritmo di anemizzazione in assenza perenne e totale dei globuli propri ha permesso di calcolare la durata della vita dei globuli rossi trasfusi che in quel soggetto a ricambio emoglobinico lento, si tenne sulle 17 settimane.

Dall'analisi di due incidenti occorsi durante la degenza in Clinica e dopo l'A. è stato tratto a prospettare le evenienze verosimilmente mai considerate prima d'ora, nelle quali un anemico aplastico curato con ripetute trasfusioni, corre rischio di incompatibilità se cambia una volta il gruppo del donatore, anche quando il gruppo prescelto sia il proprio. E ciò a causa delle agglutinine rimaste libere dopo la trasfusione precedente per l'assenza di globuli rossi propri provvisti del relativo agglutinogeno.

Applicando a questi dati le cognizioni correnti sulla serologia dei gruppi sanguigni, si possono prevedere ed evitare gli incidenti e costruire un vero

e proprio prospetto delle occasioni di pericolo per gli anemici aplastici curati con ripetute trasfusioni.

A scanso di rischi nei quali un paziente potrebbe trovarsi, specialmente essendo uscito dalla nostra osservazione, può essere consigliabile in tali casi di trasfondere solo globuli senza plasma per non lasciare in circolo agglutinine pericolose per l'avvenire.

BIBLIOGRAFIA.

ASHBY. *Ricerche sulla vita dei globuli rossi trasfusi.* Arch. of. Int. Medic., 1925, vol. 35°, pag. 516. Altri articoli sull'argomento, del medesimo autore, nello stesso volume e in quello successivo.

BASTAI. Capitolo sulle *Anemie* nel *Trattato di Medicina Interna del* CECONI.

BIRK. *Ueber die Heilung einer aplastischen Anäemie.* M. Med. Woch., n. 14, 1930.

DI GUGLIELMO. Capitolo sulla *Mielosi aplastica* nel *Trattato Italiano di Medicina Interna.*

DOMINICI e OLIVA. *Il ricambio emoglobinico nell'anemia perniciosa in corso di trattamento organoterapico.* Arch. per le Scienze Mediche, vol. LVI, n. 2.

EPPINGER. *Hepato-lienalen Erkrankungen,* pag. 290 sull'*Anemia aplastica;* pag. 73 *Sulla vita dei globuli rossi.*

GÖRL PAUL. *Zur Frage der Bluttransfusion und der Lebensdauer transfundierter Erythrocytes.* D. Arch. f. Kl. Med., Bd. 151, pag. 311, 1926.

GREPPI. *Capitoli sul Ricambio emoglobinico* nel FERRATA. Ed. 1933.

ID. *Anemie plastiche e pseudo-aplastiche.* Arch. di Pat. e Clin. Med., 1925, fasc. III.

ID. *Il valore clinico dell'indice emolitico nelle anemie.* Minerva Medica, n. 9, 1928.

ID. *I valori normali del ricambio emoglobinico.* Ediz. Cappelli, 1926.

GREPPI e RATTI. *Gli effetti immediati della trasfusione sulla composizione del sangue circolante nelle anemie gravi.* Policlinico, Sez. Med., n. 5, 1928.

GREPPI e C. ROSSI. *Gli effetti della trasfusione sanguigna sul ricambio dell'emoglobina e dell'azoto nelle anemie.* Policlinico Sez. Medica, n. 8, 1928.

GRIVA e ASINELLI. *Le anemie nefritiche.* Arch. per le Scienze Mediche, dicembre, 1932.

LATTES. *Capitoli sui Gruppi sanguigni nel Ferrata.* Ed. 1933.

LEDERFEIND. *Le iso-emoagglutinine del sangue umano e il loro titolo in condizioni normali e patologiche.* Minerva Medica, n. 8, 1930.

LEVI PAOLO. *Ricambio emoglobinico e volume del sangue nel diabete mellito.* L'Ospedale Maggiore, n. 5, 1931.

LUSENA. *Una causa di errore nella determinazione dei gruppi sanguigni.* Minerva Medica, n. 43, 1929.

MELLI. Riv. di Clin. Medica, 1927; Policl., Sez. Medica, 1929.

MERKLEN, WAITZ et KABAKER. *Sindrome anemica aplastica grave in un vagabondo pidocchioso ed affamato.* Le Sang. n. 7, 1932, pag. 791.

MOLINARI-TOSATTI. *Contributo allo studio comparativo delle eliminazioni intestinali del ferro e della bilina (ricambio emoglobinico).* Policlinico, Sez. Medica, 1932.

MORAWITZ P. *Zur Pathogenese der Anaemia perniciosa.* D. Arch. f. Kl. Med., 159, 1928.

NAEGELI. *Blutkrankheiten.* Ed. 1931.

OSATO-HASHIMOTO e TAKIGAWA. *Ueber die Aplastische Anaemie oder Panmyelophtisie,* citato in Haematologica, recens., fasc. IV-VI, pag. 229, 1931.

WEARN, WARREN e AMES. *The length of life of transfused erythrocytes in patients with primary and secondary anaemia.* Arch. of Int. Med., 1922, pag. 527.

WEIL P. E. e LAMY. *Rilievi sull'incompatibilità sanguigna, fissità dei gruppi, cause di errori, ecc.* Le Sang., n. 7, 1932.

WEIL P. E. e STIEFFEL. *Quelques remarques concernant les hémoglobinuries post-transfusionelles.* Le Sang, n. 5, 1932, pag. 569.

WILDEGANS. *Die Bluttransfusion.* Verl. Spinger, 1933.

ID. *Die Lebensdauer direkt transfundierter Erythrocyten.* Kl. Woch., n. 21, 1926.

ZERVELL. *Lebensdauer der transfundierter roten Blutkörperchen bei Menschen.* Recens. in D. m. W., 1925, pag. 1214.

II.

Clinica medica generale della R. Università di Genova
diretta dal Prof. N. Pende.

Su di un caso di epatite ipertrofica con microsplenia e con crisi emolitiche

per il dott. G. Galatolo, assistente.

Credo non inutile esporre il seguente caso di epatite ipertrofica con microsplenia, sia per le sue interessanti peculiarità, sia per le considerazioni che suscita sull'importantissimo ed ancora così intricato campo delle cirrosi epatiche ipertrofiche con ittero.

Storia clinica. — M. Rolando, di anni 41, impiegato.

Padre morto a 49 anni, pare per cardiopatia con idrope diffusa; madre morta a 50 anni di polmonite; ambedue i genitori pare siano stati immuni da malattie diatesiche o comunque ereditabili.

Il paziente ha avuto 3 fratelli e 5 sorelle; attualmente sopravvivono solo tre sorelle, tutte e tre affette da tubercolosi polmonare. Una sorella e un fratello morirono di tisi polmonare; un altro fratello morì ragazzo per imprecisabile malattia di fegato; un altro ancora, rachitico, a 4 anni per rosolia; una sorella morì per malattia imprecisabile. Il paziente afferma che nessuno dei collaterali di parte materna è affetto da speciali malattie; mentre i collaterali di parte paterna sono tutti più o meno tarati per tbc. polmonare.

La madre non ebbe mai aborti.

Durante la gravidanza del nostro paziente la madre attese a lavori faticosi di campi con nutrizione insufficiente o disadatta. Il paziente nacque normalmente a termine. Ebbe la prima infanzia travagliata per varie malattie data la sua costituzione gracile. A tre mesi fu affetto da grave malattia non precisabile per cui la cute assunse un colorito verdastro. A 5 anni soffrì di una grave infezione addominale, curata malamente non da medici, durata quasi 7 mesi. Non guarì completamente, e per molto tempo residuò ventre tumido, vaghi disturbi a carico dell'apparato digerente, nausea, dolorabilità leggera, intolleranza per cibi di digestione pesante e per le bevande alcooliche. Soffriva di facili eruzioni cutanee non meglio precisabili, e di enuresi notturna. Aveva frequenti epistassi sia spontaneamente sia per traumi insignificanti. Poi a mano a mano questi disturbi cessarono. Ebbe sviluppo somatico normale; lo sviluppo sessuale alquanto ritardato.

A 18 anni ebbe scarlattina: con la guarigione di questa malattia il volume del ventre si ridusse di molto. Da allora cominciò ad abusare di fumo e di vino. Non ha mai contratto mali venerei, e fu sempre poco dedito ai piaceri sessuali.

Prestò regolare servizio militare anche in guerra. A 28 anni si sposò con donna sana, da cui ebbe 4 figli viventi e sani. Questi 4 figli sono stati condotti in clinica ed esaminati dal punto di vista della grandezza della milza e del fegato e delle condizioni del sangue. Tutti gli organi ipocondriaci sono stati riscontrati normali di volume; nel sangue non microcitosi, non emazie basofile e policromotofile o a reazione granulo-filamentosa; non bilirubinemia indiretta aumentata; resistenza osmotica normale (metodo di Viola).

La malattia attuale ebbe inizio nel 1917, all'età di 27 anni. Mentre trovavasi a casa in licenza di convalescenza da ferite contratte al fronte, alle gambe ed al cranio, fu

Ringrazio vivamente il prof. Pende per avermi permessa la pubblicazione di questo caso e il prof. Bufano, aiuto della Clinica, che mi è stato di guida nello studio clinico e nella discussione.

colto, dopo un abbondante pasto di salumi, fichi e pane, da dolori violenti a tipo di colica all'ipocondrio destro con irradiazione al dorso, seguiti da vomito verdastro. I dolori e il vomito cessarono dopo 10 ore. Lievi elevazioni termiche di qualche giorno, non ittero; urine scarse e molto pigmentate. Rimessosi senza particolari sussidi terapeutici, tornò al fronte.

Una seconda crisi l'ebbe nel 1921. Insorse improvvisamente malessere generale, con capogiri, senso di peso all'epigastrio, dolori all'ipocondrio destro che durarono circa 3-4 ore, senza vomito, senza ittero, con astenia. Tutti questi disturbi dileguarono spontaneamente.

Nel 1923 questi attacchi si ripresentarono mano a mano sempre più frequenti sino alla distanza di 15 giorni l'uno dall'altro. Erano causati principalmente da sforzi o da strapazzi muscolari. E a poco a poco all'insorgere degli accessi al dolore all'ipocondrio destro si aggiunse un dolore all'ipocondrio sinistro che a mano a mano soverchiò l'altro per intensità, e che si faceva più acuto o si ripresentava dopo ingestione di cibi. Con l'andar del tempo alla detta sintomatologia degli accessi si aggiunse un lieve ittero, con feci colorate ed emissione di urine scarse ma molto pigmentate.

Nel 1925 gli accessi si ripresentarono più violenti di prima. Erano preceduti da senso di malessere con prostrazione e inappetenza; insorgevano con brividi e con dolori violenti localizzati più specialmente all'ipocondrio di sinistra, con vomito di liquidi verdastri, qualche volta con ematemesi. Si aggiungeva in seguito la comparsa di febbre non alta, ad andamento remittente che scompariva dopo 2-3 giorni; ittero lieve con feci colorate e con urine molto pigmentate; qualche volta singulto tormentoso per alcuni giorni. In certi attacchi i dolori all'ipocondrio destro erano così forti da costringere l'ammalato all'immobilità assoluta.

Gli accessi duravano in genere pochissimi giorni (due o tre giorni); scomparivano lasciando l'ammalato indebolito e anemizzato. A poco a poco, il lieve ittero scompariva, le urine ritornavano del colore normale, e il paziente, nutrendosi, si rimetteva gradualmente dall'attacco fino a sentirsi bene, fino a che non interveniva l'attacco successivo a porlo di nuovo in stato precario di salute.

Allora fu ricoverato in una Clinica. Ne uscì migliorato per le solite cure ricostituenti-ferruginose, senza però che i sanitari avessero espresso alcun giudizio diagnostico. Solo il paziente afferma che gli fu riscontrata una tumefazione nell'ipocondrio sinistro, che alcuni attribuivano al fegato, altri alla milza.

Da quell'epoca fino all'attuale ingresso in Clinica è stato relativamente bene; gli accessi dolorosi si sono diradati di molto. Il paziente si è sentito bene ed ha lavorato nel suo mestiere di fattorino. I soli disturbi di cui si lagnava erano senso di gonfiore all'epigastrio dopo i pasti, lievi elevazioni termiche con brividi.

Verso la fine del 1930 gli attacchi dolorosi si sono ripresentati con i precisi caratteri anzidetti, ripetentisi a distanze di 3-4 mesi. La mattina del 20-8-1931 avendo cominciato ad avvertire i prodromi di un nuovo attacco (leggero dolore spontaneo ai due ipocondri, senso di spossatezza, inappetenza assoluta) si fece ricoverare d'urgenza nella nostra Clinica.

Non ha mai notato prurito cutaneo.

Esame obbiettivo. — Il paziente ricoverato d'urgenza e appena messo a letto incomincia a presentare brividi scuotenti: il dolore agli ipocondri lo obbliga a stare in posizione genupettorale. È intensamente pallido; ha ogni tanto conati di vomito. Gli si somministra del laudano; il vomito ed il dolore si calmano; i brividi a poco a poco scompaiono; la cute e le mucose si colorano vivamente di roseo e la temperatura comincia a salire. Sale a 38°,3. Il giorno seguente, dopo una notte insonne per la dolenzia agli ipocondri, specie al sinistro, il paziente presenta una netta tinta itterica della cute e delle sclere, non però molto intensa. Le urine sono francamente itteriche, presenza di pigmenti ed acidi biliari, presenza di albume e di abbondante urobilinogeno; nel sedimento nulla di anormale. Le feci sono poltigliose e colorate normalmente. La febbre è salita a 38°,9.

Nei giorni seguenti le condizioni subbiettive del malato migliorano visibilmente; la dolenzia agli ipocondri è sempre più attenuata, l'appetito ricompare con digestioni sempre più facili. Obbiettivamente si vede attenuarsi gradatamente l'ittero; le urine si fanno più chiare; scomparse sono del tutto le traccie di albume; scompaiono prima gli acidi biliari; dopo 3-4 giorni non si nota più la reazione di Gmelin; ma permane sempre ancora per 4-5 giorni intensa la reazione di Ehrlich per l'urobilinogeno sulle urine

di fresco emesse e previo trattamento con solfato ferroso per ridurre a urobilinogeno eventuali quantità di urobilina.

Dopo una settimana dall'attacco il paziente si è completamente rimesso; solo che è all'aspetto alquanto più pallido e più dimagrito. Ma rapidamente si rimette in forze e aiutato da somministrazioni di preparati arseno-ferruginosi dopo qualche mese riacquista l'aspetto di prima.

Un primo esame completo di sangue fu eseguito il giorno dopo dell'ingresso: globuli rossi 4.000.000; globuli bianchi 12.800; emoglobina (Sahli): 60; valore globulare: 0,83. Resistenza osmotica (metodo di Viola): minima 0,44; massima 0,32. La resistenza osmotica riprovata dopo 4 giorni dall'ingresso ha dato i seguenti risultati: minima 0,44; massima 0,28.

Formula leucocitaria (tutte quelle eseguite in vari periodi di tempo hanno sempre dato, su per giù, i seguenti risultati): neutrofili 42; eosinofili 14; basofili 1; linfociti 42, linfoblasti 1. I linfociti hanno tutti i caratteri di una certa immaturità. Sono numerosi i globuli rossi giovani, policromatofili e a reazione granulo-filamentosa negli strisci prelevati dopo l'attacco d'ittero; in seguito sono andati diminuendo, fino a trovarsi con estrema rarità. Normali le piastrine per numero e forma. La forma dei globuli rossi non è alterata, il diametro medio come risulta dalla misurazione è normale.

Il 27-10-1931 cioè 7 giorni dall'inizio dell'accesso di ittero è stata praticata la trapanazione dell'epifisi tibiale superiore di sinistra in modo da cadere entro il tessuto osseo spugnoso ed è stato aspirato del midollo osseo, di cui sono stati allestiti degli strisci con la solita colorazione di May-Grünwald-Giemsa. È stato trovato un midollo normalissimo, con numero normale di cellule emopoietiche immature senza segni di neoformazione spiccata da parte sia della serie granulocitica che eritrocitica.

L'esame fisico del malato ha dato i seguenti risultati: Nulla agli apparati digerente, respiratorio e uropoietico. Anche l'apparato circolatorio non presentava nulla di particolare; eccettuata una notevole costante ipotensione arteriosa: questa oscillava tra 100/70 - 80/35.

Il reperto più importante dell'esame obbiettivo era dato dall'esame dell'addome. L'addome superiore si mostrava espanso in tutte le sue parti; e alla sola ispezione si sospettava dovesse contenere una notevole massa di sostanza. Alla palpazione si avvertiva la presenza di una massa solida, occupante tutti e due gli ipocondri. Il margine inferiore di questa massa a destra debordava di 3-4 dita dall'arcata costale. Si trattava evidentemente del fegato che si sentiva duro-elastico, appena dolente. Nessuna speciale dolenzia al punto cistico. Il margine inferiore del fegato si continuava a sinistra fino lateralmente e solo si interrompeva sul margine esterno del retto in una piccola incisura. Nell'ipocondrio sinistro si palpava così il lobo sinistro del fegato che lo occupava tutto, molto ingrandito, globoso, duro-elastico, a superficie liscia. La milza non si poteva nè sentirla nelle profonde inspirazioni, nè percuoterla. Per poterla in certo qual modo vedere e per studiar bene la situazione intraaddominale siamo ricorsi alla radioscopia previo pneumoperitoneo. Abbiamo iniettato un litro e mezzo di aria. Abbiamo visto il fegato enormemente ingrandito, specialmente nel suo lobo sinistro, occupante tutta la cupola diaframmatica di sinistra; tutto libero da aderenze sia con la parete addominale che col diaframma; a superficie assolutamente liscia e regolare. La milza non è stato possibile vederla per quanto avessimo variato nel modo più opportuno le posizioni del corpo.

Nulla di notevole nel resto dell'addome. Indolente alla palpazione profonda le fosse iliache di destra e di sinistra e i vari punti appendicolari e renali. Assenza assoluta di liquido sia libero che incistato: tale assenza è stata sempre constatata durante tutto il periodo che il paziente è stato sotto la nostra osservazione. Anche durante l'osservazione radioscopica col pneumoperitoneo è stata ricercata la presenza di liquido anche in piccola quantità con esito completamente negativo.

Temendo un tumore epatico a decorso benigno abbiamo tentato di aver dei dati con la puntura del fegato e con l'esame degli strisci. Abbiamo punto sul lobo sinistro, che per la sua grandezza attirava di più i nostri sospetti. Una volta abbiamo estratto pura bile epatica; un'altra volta abbiamo estratto un liquido ematico, che all'esame s'è mostrato come sangue e qua e là ammassi di cellule epatiche ben conservate, con nessun carattere di cellule atipiche in proliferazione atipica.

Dopo parecchi giorni — 20 giorni circa — dall'attacco di febbre con ittero, quando l'ammalato è diventato completamente anitterico, apiretico, in pieno periodo di benes-

sere, abbiamo eseguita la curva amminoacidemica di Bufano. Questa ha dato i seguenti risultati: a digiuno amminoacidemia mgr. 11,0 %; dopo 1/4 d'ora dall'iniezione intravenosa di glicocolla mgr. 9,5 %; dopo mezz'ora mgr. 11,5 %; dopo un'ora mgr. 10,5 %. Funzione epatica quindi semplicamente torpida, non assolutamente insufficiente.

Abbiamo anche indagato se il paziente presentava i segni di una probabile diatesi emorragica. Gli esami han dato i seguenti risultati:

Tempo di emorragia: 4', tempo di coagulazione, avvenuta ma incompleta dopo 18'. Prove del laccio e del martello negative. Si rilevava dunque un ritardo nella coagulazione.

Nel dubbio insolvibile in cui eravamo nei riguardi della diagnosi, abbiamo deciso di far praticare una laparatomia esplorativa, dopo aver messo l'ammalato nelle migliori condizioni (globuli rossi 4.800.000, emoglobina (Sahli) 76) e dopo aver per parecchi giorni somministrato preparati di calcio per bocca e infine per iniezioni endovenose al fine di far tornare normale la rapidità della coagulazione.

La laparatomia è stata eseguita dal primario chirurgo degli Ospedali di Genova prof. Durante, che qui vivamente ringraziamo, nei primi di ottobre sotto narcosi eterea. Aperto l'addome a sinistra con taglio sul margine laterale del retto è comparso il lobo sinistro del fegato ingrandito e globoso, a superficie liscia, di colorito rosso tendente al carminio; suddiviso in tante piccole aree più o meno regolarmente poligonali limitate da una rete di colore più scuro. A prima vista non si sarebbe davvero preso per fegato dato il disegno e la tonalità speciale del colore. La consistenza duro-elastica.

Il chirurgo ha esplorato attentamente le vie biliari extraepatiche; non ha trovato nessun fatto patologico nè di aderenza nè della eventuale presenza di calcoli. La palpazione attenta della cistifellea ha potuto far escludere la possibile presenza di sabbia biliare e i tentativi di espressione normale sono stati efficaci in quanto la cistifellea facilmente si vuotava. Esplorato l'ipocondrio di sinistra lo si vede tutto occupato dal lobo sinistro del fegato. Si va in cerca della milza e si riesce con fatica a sentirla nella parte posteriore dell'ipocondrio sinistro, nella doccia costo-vertebrale, tra il rene e la parte posteriore della cupola diaframmatica; grossa quanto un uovo di pollo, di consistenza normale. Non si riesce a palpare ghiandole emolinfatiche di volume fuori dell'ordinario.

Preghiamo il chirurgo di escidere un pezzo di fegato; ciò che Egli fa, suturando nel solco lasciato dal pezzo escisso un lembo del grande epiploon.

L'ammalato passa un ottimo periodo post-operatorio, si rimette rapidamente e torna in Clinica. Viene dimesso dopo una ventina di giorni in completo benessere, ripristinato nel peso, nel sangue e nelle forze. È durato così fino al febbraio 1933, quando colpito da una bronco-polmonite acuta è morto in un ospedale a nostra insaputa. È stato quindi impossibile procedere ad una attenta autopsia.

L'esame istologico del pezzo di fegato escisso ha dato i seguenti risultati:

Colorazione con l'ematossilina-eosina. — Si nota la struttura del parenchima epatico completamente sconvolta. Aumento notevole di spessore delle travate connettivali che lo suddividono in tanti pseudolobuli, privi delle venule centrali. I pseudolobuli però in genere mostrano le cellule epatiche benissimo conservate; molte veramente ipertrofiche con grosso nucleo e abbondante protoplasma; qualche altra cellula ha il nucleo di grandezza normale ma protoplasma abbondantissimo ricco di granuli e non vacuolizzato. La struttura nucleare è ben conservata: il reticolo cromatinico è ora più ora meno compatto; senza mai giungere ai gradi patologici di picnosi nè di vacuolizzazione.

Quà e là aumento di numero delle cellule di Kupffer; qua e là tra le cellule epatiche presenza di piccoli infiltrati parvicellulari.

Nelle trabecole connettivali si nota grande povertà di vasi arteriosi e venosi: si vede solo qualche venula e alcune arteriole a parete ispessita. Ma si nota viceversa nelle travate grandissima abbondanza di vasi biliari neoformati di tutte le grandezze e di tutte le forme.

Qua e là in qualche pseudolobulo si notano limitate suffusioni emorragiche dissocianti le travate di cellule epatiche.

Colorazione col van Gieson. — Glissoniana a tratti molto ispessita; quest'ispessimento in parte è dovuto a proliferazione del tessuto, in parte a suffusioni emorragiche. Dalla glissoniana si affondano nel tessuto epatico travate connettivali robuste, contenenti numerosissimi vasi biliari di ogni forma e dimensioni. Qua e là nel connettivo delle travate specialmente nei punti di passaggio dal connettivo al parenchima si notano infiltrati parvicellulari.

Il parenchima epatico è tutto sconvolto nella sua struttura. Qualche lobulo residuo

mostra la sua venula centrale in genere molto dilatata. Qua e là nei pseudolobuli c'è aumento di connettivo fibroso e si vede in qualche punto che questo connettivo si diparte dalle travate. Si conferma l'aumento di cellule di Kuppfer in qualche punto e la presenza di piccoli infiltrati parvicellulari; si conferma la presenza di emorragie diffuse in qualche pseudolobulo, dissociante le singole cellule epatiche. In quache punto la suffusione emorragica è così intensa che si vedono le cellule epatiche come schiacciate e compresse.

Si conferma la grande scarsezza di vasi sanguigni arteriosi e venosi. Le vene si vedono solo abbondanti nello spessore della glissoniana. In qualche punto delle travate ispessite si vede qualche arteriola occlusa da un processo di fibrosi ialina.

Colorazione col metodo di Perls. — Scarsissimi accumuli di pigmento ferrico tra gli strati della glissoniana. Assenza assoluta di pigmento ferrico sia nelle travate connettivali intraepatiche sia nelle cellule epatiche.

Colorazione col metodo Bielschowski. — Qua e là nei pseudolobuli epatici zone in cui le fibre a graticcio sono nettamente aumentate di numero. In genere però da questo punto di vista non si notano fatti anormali.

Discussione del caso.

Il caso qui descritto ci sembra che possa essere così sinteticamente caratterizzato: epatite ipertrofica cronica, con microsplenia, con ittero accessionale, di natura emolitica, senza insufficienza ma solo con torpore funzionale del fegato. Il disturbo principale di cui l'ammalato si lagnava erano le crisi periodiche e fugaci di ittero che lo disturbavano per parecchi giorni e lo lasciavano prostrato e indebolito. Negli intervalli si sentiva abbastanza bene; aiutato da preparati arsenicali-ferruginosi tornava col colorito normale, l'appetito si ripresentava normale; normale era la funzione di tutto l'apparato digerente, in modo che il malato riacquistava tutto il peso che aveva transitoriamente perduto.

Per quello che riguarda la sistemazione nosografica di questo caso, se ci rassegnamo a condividere le idee di molti studiosi moderni di epatologia, in special modo di Albot, affermanti che tutte le epatiti croniche, caratterizzate da aumento del connettivo epatico, interveniente senza pregressa stasi biliare, appartengano ad un'unica forma morbosa, cioè alla cirrosi epatica di tipo Laënnec, e presentante numerose varietà di forme per caratteristiche secondarie (maggiore o minore atrofia del connettivo neoformato, maggiore o minore bilirubinemia o ittero vero e proprio, presenza più o meno abbondante di ascite, decorso più o meno benigno e più o meno lungo della malattia), non v'è alcun dubbio che il nostro caso debba essere riguardato come una forma molto anormale di cirrosi epatica di tipo di Laënnec. Ma noi, seguendo le direttive della nostra Scuola, siamo lungi dal condividere questa classificazione delle epatiti croniche primitive, facente in ultima analisi d'ogni erba un fascio, e crediamo che nella rubrica di cirrosi epatiche atrofiche o ipertrofiche di tipo Laënnec debbano entrare piuttosto quelle forme di epatiti che hanno determinate caratteristiche, etiologiche, istopatologiche, di sintomatologia, di decorso clinico. E crediamo ancora che la denominazione cirrosi epatica ipertrofica di tipo Hanot, se bene non sia più da considerarsi come fu considerata in passato dall'A. francese che ne descrisse i primi casi e dagli altri che lo seguirono, debba ancora essere conservata per indicare quei casi di epatite cronica nella cui essenza ci sono tutt'altri momenti determinanti e in cui c'è un decorso clinico, un quadro di lesioni anatomo-patologiche alquanto diversi dalla cirrosi di tipo Laënnec.

Cosa intendiamo noi per cirrosi epatica di Laënnec? In poche parole, si

tratta fondamentalmente di una abiotrofia primitiva congenita, oppure acquisita su una pregressa debilità congenita, del parenchima nobile funzionante del fegato, cioè delle cellule dei cordoni di Remak. All'abiotrofia parenchimale segue l'iperplasia del connettivo stromale che può, nelle forme di cirrosi atrofica, raggrinzarsi per la retrazione cicatriziale, o non raggrinzarsi nelle forme di cirrosi ipertrofica. In questi ultimi casi l'ipertrofia può essere anche dovuta a tentativi di rigenerazione del parenchima. Recentemente il Rössle ha affermato che i primi fatti istopatologici si riscontrano a carico del connettivo, non essendo note, come egli si esprime, le alterazioni primitive parenchimali. Ma il D'Amato, nella sua lucida relazione al Congresso ultimo della Società di Medicina Interna, ha affermato ancora una volta la precedenza e la preponderante importanza delle lesioni parenchimali.

A questo processo istopatogenetico si accorda il quadro e il decorso clinico. Essendo deficiente funzionalmente il parenchima epatico, cioè il substrato morfologico delle più importanti e vitali funzioni del ricambio materiale che abbia l'organismo, si spiega la costante gravità del quadro morboso che si osserva nelle vere e proprie cirrosi epatiche di Laënnec, la più o meno graduale progressione del male fino all'obitus, e la netta insufficienza epatica, che è rilevabile fin dall'inizio della malattia con le prove cliniche, e che si manifesta nella sintomatologia con i segni caratteristici, primi fra tutti il dimagramento, l'anoressia, le turbe più o meno gravi delle funzioni digestive.

A noi sembra invece che siano diversi i fattori primitivi che causano la forma di cirrosi epatica di tipo Hanot. In questi casi il primum movens della malattia non sembra consistere in una abiotrofia del parenchima delle cellule dei cordoni di Remak; ma in un'esagerata attività proliferativa del connettivo epatico, specialmente del connettivo degli spazi di Kiernan, con scarsa tendenza ad invadere, fin da principio, i vari lobuli. Ma in seguito anche questi sono invasi, ma non distrutti; poichè il connettivo invadente non dissocia le singole cellule epatiche annientandole nella loro funzione. Solo tardivamente ed in numero scarsissimo è possibile vedere le cellule epatiche con i segni della degenerazione. Anzi le cellule epatiche mostrano notevoli e costanti fatti di ipertrofia e di iperplasia; anche quando la proliferazione connettivale ha disorganizzato la normale struttura del fegato, è dato vedere sempre gli pseudolobuli risultanti composti di cellule epatiche ben conservate, alcune nettamente ipertrofiche senza il minimo segno di fatti degenerativi. Il disegno pseudolobulare del fegato non è indice dell'appartenenza della forma alla cirrosi di Laënnec, quando gli pseudolobuli sono composti di parenchima nel migliore stato di conservazione.

Con la conservazione delle buone condizioni del parenchima ci spieghiamo la mancanza di segni clinici e la negatività o quasi negatività delle prove di laboratorio di una insufficienza epatica; le buone condizioni di nutrizione del malato; il decorso in genere lungo, di anni, a meno che non sia abbreviato da malattie complicanti; i periodi di notevole ripresa di benessere, come non si osservano mai così spiccati nelle forme di cirrosi epatica di Laënnec.

Del tutto simile a questo quadro clinico è quello presentato dal nostro malato. Nella sua anamnesi si trova qualche elemento etiologico che possiamo considerare aver contribuito a determinare le lesioni epatiche. Da bambino ha sofferto di turbe gastro-intestinali scarsamente precisabili; poi c'è stato un

periodo in cui ha fatto abuso di fumo e di vino. Dal punto di vista costituzionale è da notare il tardivo sviluppo dell'istinto genesico, e la scarsa predilezione per i piaceri sessuali; fatto che è stato frequentissimamente osservato nei malati di cirrosi epatica, tanto da considerare l'ipogenitalismo come un fattore costituzionale predisponente.

La malattia ha avuto una durata di 16 anni circa; e la vita del paziente è stata troncata non dalla malattia epatica, ma, come abbiamo detto nella storia, da una broncopolmonite influenzale. Il decorso così lungo con una sintomatologia così blanda, tanto che il paziente, negli intervalli degli attacchi di ittero affermava di sentirsi come fosse completamente sano, non è certo quello delle più tipiche cirrosi di Laënnec; in cui osserviamo un decorso molto più rapido, con persistente sintomatologia morbosa, con i segni clinici e di laboratorio fin dall'inizio della malattia positivi per una sicura insufficienza epatica.

Nel nostro caso la funzionalità del fegato è stata indagata con la curva ammino-acidemica di Bufano: prova che già 5 anni di numerose ricerche cliniche e sperimentali eseguite nei vari istituti italiani ed in alcuni stranieri, hanno trovato la più sensibile e la più veridica per il ragguaglio dell'efficienza funzionale del fegato. Ora nel nostro caso la prova ha avuto un comportamento caratteristico di un lieve torpore funzionale. Non ci si deve meravigliare di ciò. Il nostro caso era certamente un epatopaziente e come tale non doveva necessariamente avere la funzione del fegato insufficiente o deficiente; e il reperto di una funzione epatica ancora discretamente conservata dopo ben 16 anni di malattia non è certo dovuto ad insensibilità della curva amminoacidemica. Non tutte le epatopatie debbono essere accompagnate necessariamente da insufficienza epatica: le malattie di fegato in cui non è alterata la struttura morfologica e quindi la funzione dei cordoni delle cellule di Remak (echinococco del fegato, stati iniziali dei cancri delle vie biliari, o dei cancri localizzati del fegato; colelitiasi non complicate da colecistiti o da colangiti o da occlusione durevole del coledoco) non debbono necessariamente presentare una insufficienza, per lo meno evidente, dell'organo. Come pure non è giusto far diagnosi senz'altro di malattia di fegato in un soggetto che non ne mostri alcun sintomo, se riscontriamo una curva amminoacidemica caratteristica per un torpore funzionale o per una mediocre insufficienza funzionale dell'organo. Bufano ha visto che la funzione epatica in soggetti sani può essere più o meno momentaneamente depressa da mezzi medicamentosi (cure arsenicali, specialmente con arsenobenzoli, cure mercuriali, specialmente col novasurol, sostanze ormoniche). Quindi un epatopatico, se il sistema dei cordoni di cellule di Remak del suo fegato è più o meno ben conservato, può mostrare, sia nella sintomatologia obbiettiva, sia nelle prove funzionali specialmente con la curva amminoacidemica, una funzionalità normale.

Dunque la forma di cirrosi ipertrofica del nostro caso presentava *dopo ben* 16 *anni* di malattia, una funzione epatica abbastanza ben conservata: fatto questo dei più importanti e basilari per farcelo escludere dal novero delle cirrosi di Laënnec.

E clinicamente la buona funzione epatica era confermata dal buon appetito, dal rapido ingrassamento, dalla buona cenestesi, dal comportamento del tutto normale del bilinogeno urinario durante gli intervalli tra le crisi itteriche.

Le crisi di ittero presentate dal malato meritano la più attenta disamina.

L'ammalato a intervalli vari, talvolta di anni, talvolta di mesi, improvvisamente, o dopo qualche giorno di malessere, è preso da un brivido violento, scuotente, da pallore diffuso a tutto il corpo; contemporaneamente da un forte dolore ora all'ipocondrio destro, specialmente nei primi anni di malattia, ora all'ipocondrio sinistro, dolore irradiantesi al dorso in corrispondenza delle ultime vertebre dorsali; contemporaneamente il più delle volte da conati di vomito. Poco dopo insorge brusco e forte aumento di temperatura. Il brivido scompare dopo 1/2 - 1 h. dall'inizio e l'ammalato avverte forte sensazione di caldo. Perdura il pallore del volto. Inappetenza assoluta. Perdurano i conati di vomito. Il giorno dopo la febbre persiste, però meno alta; compare un subittero che a mano a mano si va accentuando fino a raggiungere una modica intensità. Le urine scarse, scure, all'esame chimico contengono abbondante urobilinogeno e molti pigmenti biliari. Talvolta nettamente positiva, talvolta incerta, è la reazione di Hay per gli acidi biliari. Le feci sono molto più colorate del solito. Mancano gli altri segni dell'ittero da stasi: cioè il prurito cutaneo e la bradicardia.

Nei due o tre giorni successivi la febbre a poco a poco cade completamente. I dolori agli ipocondri sono scomparsi, l'ammalato appare intensamente anemizzato. L'ittero accenna a scomparire, le urine sono più abbondanti e alquanto più scolorate; diminuiscono fino a tracce i pigmenti biliari ma resta sempre intensissima la reazione del bilinogeno. L'ammalato comincia a sentirsi meglio, riprende l'appetito con normale digeribilità per qualsiasi cibo.

Col passar dei giorni le condizioni del malato migliorano rapidamente. In circolo compaiono emazie giovani ed anche eritroblasti policromatofili ed ortocromatici. L'anemia si attenua. Nelle urine a mano a mano scompare l'urobilinogeno, e il colore di esse torna normale. Così pure normale torna il colorito delle feci, e in poco tempo l'ammalato, specialmente se aiutato da una dieta nutriente, da somministrazione di arsenico e di ferro, ritorna come sangue e come peso alle condizioni di prima dell'attacco.

Si tratta evidentemente di brusche e forti crisi emolitiche. Su ciò non vi è dubbio. Del resto nelle epatiti ipertrofiche già da anni molti A.A. hanno insistito sul concetto che l'ittero non è epatogeno, nel senso di vera ritenzione di bile, cioè nel senso dell'ittero meccanico; ma che si tratti di ittero emolitico. Primo fra tutti Eppinger. Questo A. riferisce le osservazioni di Naunyn che notò in malati indicati con la denominazione di « cirrosi biliare ipertrofica » degli attacchi che rassomigliavano straordinariamente alle coliche dei colelitiasici, in quanto insorgevano con vivaci improvvisi dolori in corrispondenza della colecisti, che si diffondevano al dorso e si accompagnavano con febbre e vomito, spesso portavano ad ittero o ad aggravamento dell'ittero preesistente; cessato l'attacco l'ittero scompariva. Naunyn affermava che si trattava in questi casi o di cirrosi ipertrofiche accompagnate da calcolosi, o di calcolosi pure. Ma l'autopsia di tre suoi casi, non dimostrò presenza alcuna di calcoli biliari. Allora attribuì queste sindromi itterico-febbrili accessionali alla colangite, da cui dipendeva l'ingrandimento del fegato e anche il tumor di milza. Poi Eppinger riporta le sue osservazioni su casi simili, che differiscono dal nostro, solo per piccole particolarità, come ad es. l'ittero non accessionale ma costante e solo accessionalmente intensificantesi durante le pseudocoliche, la comparsa dell'ascite, la morte per « colemia »;

ma simili per tante altre particolarità fondamentali, come il reperto istologico del fegato non caratteristico di una cirrosi tipo Laënnec, l'assenza di stasi meccanica e di flogosi nei condotti biliari, e nello stesso tempo aumentata eliminazione di bilinogeno sia per le urine che per le feci, anemia, ecc. Tutte queste particolarità hanno indotto Eppinger a considerare l'ittero che si osserva in queste forme di cirrosi ipertrofiche non dovuto o dovuto solo in parte (a seconda della diminuzione dell'eliminazione dei pigmenti nelle feci) a processi di colangite, o a pleiocromia biliare, o a distruzione di parenchima epatico; ma dovuto a fatti emolitici determinati secondo l'A. nell'intimità del tessuto splenico. L'ittero sarebbe così in gran parte di natura emolitica; tanto vero che portando via la milza ingrandita, Eppinger ha visto notevoli miglioramenti nei suoi malati. D'altra parte l'osservazione istologica delle milze, se non ha mostrato le identiche alterazioni delle milze degli itteri emolitici, ha messo in evidenza come c'è un aumento di pigmento ferrico non solo nelle cellule della polpa ma anche nelle cellule del reticolo polpare. Ad Eppinger spetta quindi il merito di aver per primo in base alle sue osservazioni cliniche interpretato come di natura in gran prevalenza emolitica l'ittero che si ha nelle cirrosi biliari ipertrofiche.

Ai processi emolitici così vivi nelle cirrosi ipertrofiche Eppinger attribuisce i fatti che si notano a carico del midollo osseo e nel sangue. A carico del primo si nota in genere un aumento della funzione eritrocitogenetica; appare quindi rosso, in attiva funzione. D'altra parte se il processo dura a lungo e se i fatti emolitici sono particolarmente intensi, può capitare che il midollo osseo si esaurisca nella sua funzione eritrocitogenetica e si abbia allora intero il quadro dell'anemia o aplastica, o perniciosiforme, più o meno pronunziato.

La concezione di Eppinger sulla natura emolitica dell'ittero nelle epatiti ipertrofiche non è stata in seguito molto seguita e condivisa dagli altri A.A. che hanno studiato l'argomento. La condivide, tra gli altri pochi, il Cassano che nel suo studio sulle anemie emolitiche splenomegaliche ammette « senza ulteriori riserve » la genesi emolitica della splenomegalia. Pensa però, e giustamente, che il primo movente della malattia non è l'iperemolisi in quanto che con questa è impossibile spiegarci tutto il quadro clinico ed anatomo-patologico, specialmente a carico del fegato. Il Cassano si associa alle idee di Greppi, che ammette una causa comune che dia l'epatomegalia da una parte e la splenomegalia emolitica dall'altra.

Recentemente le idee in questo punto della questione si sono ancora più complicate per la descrizione esatta di casi di epatomegalie croniche itteriche con splenomegalia, di casi cioè di cirrosi epatica ipertrofica itterica con splenomegalia in cui la patogenesi dell'ittero è stata riconosciuta consistere piuttosto in un ostacolo intraepatico o periferico al deflusso biliare, che ad uno stato di esagerata emolisi continua od accessionale. Il Melli ha pubblicato recentemente alcuni di questi casi in cui, durante l'intervento chirurgico, i tentativi di svuotare manualmente la cistifellea ripiena incontravano un ostacolo principalmente nelle vie biliari extraepatiche; e in cui l'esame istologico di frammenti di fegato prelevati con la biopsia faceva riconoscere uno stato di colangite capillare, tale da provocare turbe nella circolazione intraepatica della bile. Il Melli interpreta in conseguenza l'ittero in questi casi come ittero da stasi, e nega la natura emolitica per il frequente reperto

operatorio di difficoltata espressione della colecisti, per la presenza di glandole linfatiche ingrossate intorno al coledoco, per irregolarità di calibro del coledoco stesso con tratti a pareti ispessite e indurate; per la frequente constatazione operatoria di ingrossamento e indurimento della testa del pancreas: pancreatiti indurative che spesso determinano sindromi di ittero da stasi uguali talvolta per gravità di manifestazioni, se non di decorso, a sindromi itteriche determinate da cancri delle vie biliari, o della testa del pancreas.

Un caso molto simile a quelli di Melli è quello descritto fin dal 1919 da Antonelli; nel quale caso però all'atto operatorio non fu sperimentata la espressibilità della bile dalla cistifellea. Solo fu notato all'autopsia un certo grado di dilatazione del dotto epatico, e iperplasia delle glandole linfatiche dell'ilo epatico e delle glandole retroperitoneali.

Ma, se in questi ultimi casi è logica la negazione della natura emolitica dell'ittero, non si deve dedurre che non è vera la natura emolitica dell'ittero nei casi osservati da Eppinger, e in altri casi, e in questo da me pubblicato. È necessario quindi distinguere, nel campo delle cirrosi ipertrofiche, casi in cui l'ittero è meccanico per processi di colangite infettiva intra- ed extraepatica o per ingrossamenti delle ghiandole linfatiche dell'ilo epatico o per processi di pancreatite indurativa, e casi in cui l'ittero è di natura sicuramente emolitica.

Nel nostro caso poi la patogenesi dell'ittero accessionale è complicata da due altri dati di fatto: dalla normale resistenza osmotica dell'emazie, e dalla mancanza della splenomegalia, anzi dal reperto operatorio di una milza piccola quanto un uovo di pollo.

Che in questi casi la resistenza osmotica non sia diminuita è un fatto che fu di già notato dall'Eppinger nei suoi casi; pare quindi che sia una regola in queste forme di epatiti ipertrofiche con ittero di natura emolitica. Non così la mancanza del tumore di milza. Approfittiamo di questo caso per ricordare come il problema annoso e di importanza fondamentale dell'influenza della milza nei processi dell'emolisi fisiologica e patologica sia ben lungi dall'essere definitivamente risolto, e come la concezione che fa della milza l'organo che fisiologicamente attacca il globulo rosso normale e ne minacci la vitalità fino a farlo disgregare, poggi su dati di fatto tutt'altro che indiscutibili (Lauda, Pende e Bufano). In questa parte del problema della fisiopatologia del sangue si sa di sicuro solo che la milza fisiologicamente e nella grandissima maggioranza dei casi patologici elabora, prendendo i detriti del globulo rosso, i prodotti derivati dall'emolisi; onde in tutte le eccessive emolisi, da qualsiasi causa provengano, la milza s'ingrandisce, ed è sottoposta ad uno sforzo funzionale che non è senza danno per la sua compagine istologica. Ma nemmeno questa funzione pare strettissimamente specifica della milza; e il nostro caso è uno dei pochissimi che lo dimostra. Nel nostro paziente con milza piccola ripetutamente, per anni, forti attacchi di iperemolisi avvenivano, come sogliono avvenire in casi simili con splenomegalie più o meno imponenti; segno che la milza in queste funzioni è stata sostituita da altri organi, che nel nostro caso non erano le glandole emolinfatiche che il chirurgo alla palpazione non ha sentito ingrossate.

Uno degli organi che più di tutti gli altri è stato indicato come sostituente la milza nell'emocateresi è il fegato. Sono noti i fatti importanti messi in luce da W. B. Schmidt. Nei ratti dopo tre settimane in media dalla sple-

nectomia si sviluppano nel fegato formazioni nodulari attorno ai rami portali, meno frequentemente attorno alla vena centrale, talvolta anche liberi in mezzo agli acini, o talvolta invece di formazioni nodulari si ha una proliferazione diffusa framezzo alle travate epatiche. Pare, secondo le idee dello stesso A., che queste speciali formazioni provengano dalle cellule stellate che, in seguito alla splenectomia, vanno incontro a proliferazione, aggiungendosi al tessuto nuovamente formatosi elementi linfoidi, globuli rossi e leucociti; in modo da aversi così il quadro più o meno completo del tessuto splenico. Talvolta formazioni simili in gran parte a queste sono state trovate anche nei reni. In base a queste ricerche Schmidt ha parlato di « Milz in Leber » intendendo con questa espressione la possibilità che, dopo la splenectomia, si riformi nel fegato, a spese delle cellule di Kupffer, del nuovo tessuto splenico. Ora il Marin che da noi si è molto efficacemente occupato della questione, pur confermando che in seguito alla splenectomia la funzione eritrocateretica passa agli elementi reticolo-istiocitari del fegato, che dimostrano segni evidenti di iperplasia e di iperfunzione granulopessica e si mostrano insolitamente ricchi di granuli di pigmento ferruginoso; pur confermando lo sviluppo di quei tali noduli di Schmidt nel fegato, e in qualche caso nei reni, dopo la terza settimana dalla splenectomia, ha visto che questi noduli neoformati durano poco, alla quarta settimana scompaiono; e la funzione splenica è assunta in definitiva dalle linfoghiandole addominali che si trasformano in tessuto spleniforme.

Questi fatti fanno concordemente ammettere che le funzioni spleniche nel campo della eritrocateresi non sono strettamente specifiche della milza, ma possono essere assunte dal fegato (se pure è temporanea questa assunzione nel campo sperimentale) e dalle linfoghiandole addominali. È quindi convalidata sperimentalmente la possibilità che con una milza piccola si abbia una eritrocateresi normale o anche accessionalmente tumultaria come si è verificato nel nostro caso. Con tutta verosimiglianza nel nostro caso era il fegato la sede delle iperemolisi accessuali; il fatto di non aver trovato che traccie di ferro nel campione di fegato prelevato con la biopsia non esclude questa asserzione, se pensiamo che l'intervento laparatomico fu eseguito in uno dei periodi di remissione completa di tutti i sintomi e di completo benessere del malato: normale sanguificazione, assenza assoluta di ittero, bilirubinemia normale, urine acoluriche con normale quantità di bilinogeno.

Un particolare che serve nella gran parte dei casi a differenziare la cirrosi epatica di Laënnec da quella tipo Hanot è la funzionalità dell'organo, che nella prima è fortemente depressa, in genere fin dall'inizio, in qualche caso si deprime molto rapidamente durante il decorso della malattia; mentre nella seconda è conservata, e solo lievemente depressa, anche dopo molti anni dall'inizio della malattia, come nel nostro caso. In passato si è molto parlato dagli A.A. francesi di un iperepatismo, cioè di un'aumentata funzionalità del fegato, nei malati di cirrosi tipo Hanot; fu riscontrato in questi malati spesso iperazoturia; e l'ittero fu da molte parti interpretato come dovuto ad una iperbiligenesi epatica, un ittero da iperepatia. I meravigliosi progressi fatti in questi ultimi anni dall'indagine clinica della funzionalità del fegato e dalla critica del valore dei singoli metodi proposti, ci permettono di ritenere enormemente fallaci l'iperazoturia e l'ittero e particolari variazioni del ricambio dei carboidrati come esponenti della funzionalità del fegato. Recentemente contro l'iperepatismo nei casi di cirrosi tipo Hanot, si è espresso

anche il Melli, che l'ha recisamente negato. E difatti è del tutto assurda la concezione dell'iperepatismo in malati che hanno un fegato che, se non è distrutto, come capita spesso osservare nelle classiche malattie accompagnate da insufficienza epatica (atrofia giallo acuta, amiloidosi, ascessi multipli o voluminosi, cancri diffusi, cirrosi di Laënnec) pure è vistosamente alterato nella sua struttura. Tali alterazioni, se non portano ad una marcata insufficienza dell'organo, non possono addirittura permettere una iperfunzione.

Ma in quella vecchia concezione dell'iperepatismo v'era pure un germe di verità. Nei malati di cirrosi tipo Hanot colpisce il fatto che, pur essendo il fegato vistosamente alterato nella sua struttura istologica, mancano i segni più evidenti di una grave insufficienza, e tale mancanza la si osserva durare per molti anni. Gli A.A. che più degli altri hanno insistito sull'iperepatismo, sono stati molto probabilmente colpiti dalla diversa sintomatologia e dal diverso decorso dei malati paragonati a quelli affetti da malattie sicuramente recanti grave attacco alla funzione dell'organo. Per cui attualmente deve concludersi, nei casi di vera cirrosi ipertrofica tipo Hanot, che se la funzionalità epatica è molto lungi da essere aumentata, se non si deve mai più parlare di iperepatismo, vi è pure in genere una funzionalità abbastanza bene conservata, solo appena depressa, in qualche caso normale, tale da permettere che l'ammalato si nutrisca, e che il suo ricambio intermedio decorra più o meno normalmente, e che qualora la sindrome itterica rimetta più o meno transitoriamente, possa l'ammalato sentirsi bene e considerarsi, come capita di frequente, e come era nel nostro caso, in pieno stato di salute.

Questo particolare crediamo fondamentale della cirrosi tipo Hanot; e poggia sulla constatazione che nel fegato il sistema delle cellule dei cordoni di Remak è abbastanza ben conservato, anche se alterato nella loro disposizione, anche se il connettivo abbia invaso i lobuli e formato tanti pseudolobuli, in cui le cellule epatiche risultano in grandissima parte intatte.

A questo proposito la maggior parte degli A.A. son d'accordo, e si può descrivere un quadro di alterazioni istologiche del fegato caratteristico per la cirrosi tipo Hanot, e in gran parte diverso da quello della tipica cirrosi atrofica e ipertrofica di Laënnec.

Il fegato in genere è enormemente ingrandito; si può affermare che le più grandi epatomegalie siano dovute a questi casi di cirrosi tipo Hanot. La superficie, di color rosso-scuro o bruno-ardesia, a seconda della maggiore o minore stasi sanguigna, o della maggiore o minore intensità dell'ittero, è liscia o granulosa. Talvolta vi è una periepatite più o meno spiccata con più o meno diffuse aderenze della superficie convessa del fegato al diaframma e alla parete anteriore dell'addome. Al taglio è alquanto più resistente del fegato normale, ma non mai stridente come nella cirrosi di Laënnec.

Istologicamente si nota in genere spiccato aumento del connettivo, specialmente degli spazi di Kiernan; nel connettivo si trovano numerosi vasi biliari neoformati, di varia forma, talvolta occlusi da zaffi di epitelio proliferato, talvolta da concrezioni biliari. Presenza nello spessore del connettivo di infiltrati parvicellulari, che talvolta esulano dal connettivo e cominciano ad invadere a mo' di cuneo il parenchima epatico. In altri punti dalle grosse travate connettivali si partono fasci di fibre che s'infiltrano tra le travate dissociandole; e talvolta queste propaggini connettivali formano e isolano degli aggruppamenti di cellule epatiche prive al centro della venula efferente (pseudolobuli). Spessissimo è stato notato al di sotto della glissoniana una suffusione emorra-

gica dovuta, come nel caso nostro, a ricco sviluppo dei vasi sanguigni. Non raramente è dato di vedere delle suffusioni emorragiche limitate, localizzate tra le travate connettivali ispessite e le cellule epatiche, che in quei punti si vedono come compresse e schiacciate dai globuli rossi fuoriusciti. Le cellule epatiche in genere appaiono ben conservate e ordinate in cordoni dall'aspetto normale. Molte cellule sono grandi; qualcuna è provvista di due nuclei; qualche altra mostra fatti di mitosi. Il nucleo e il protoplasma non mostrano, con le varie colorazioni, particolari che denotino stato di sofferenza. Solo dove l'invasione connettivale o le suffusioni emorragiche sono molto spiccate si vedono fatti di disorganizzazione delle travate di Remak, con segni evidenti di sofferenza cellulare. Le cellule stellate sono aumentate di numero.

Questo è su per giù il quadro istopatologico trovato nel fegato da tutti gli A.A. che hanno descritto casi di cirrosi tipo Hanot, e che ne hanno trattato, dal Kretz al Fabris al Rössle, da Antonelli al Melli, dal Condorelli a Marin, dal Satta al Micheli; e a questo corrisponde più o meno completamente il quadro e il decorso clinico, caratterizzato dalla lentezza, dall'assenza o dalla benignità dei sintomi dell'insufficienza epatica, e frequentissimamente dall'assenza di qualsiasi segno di ostacolo al circolo portale (ascite, caput Medusae, varici esofagee ed emorroidi).

A questo punto bisogna insistere di star bene attenti poichè è facile confondere casi di vera e propria cirrosi ipertrofica di Laennec con la cirrosi di tipo Hanot. Quando, generalmente all'inizio della malattia, si riscontra una funzionalità epatica più o meno gravemente diminuita, si deve sospettare, anche quando il quadro clinico della cirrosi di tipo Hanot sia presente al completo, di essere in presenza di una cirrosi di Laennec.

In questi casi in genere i segni dell'ostacolo al circolo portale sono assenti per quasi tutta la durata della malattia; compaiono solo all'ultimo, come preludio alla depressione marcata di tutte le funzioni del fegato e quindi al coma epatico. Così con molta probabilità al tipo di Laënnec sono da riportarsi quei casi di cirrosi pubblicati da Albot, e che questo A. diagnostica per sindromi di Hanot (tipici i casi XI e XII); così il caso di Luisada e quello di Fontana e Reitano, dagli AA. stessi non considerati come cirrosi di tipo Hanot. Questa cirrosi, come molto a proposito insiste il Reitano, è molto rara; frequentemente vien mentita da forme di cirrosi di Laënnec che iniziano e decorrono diversamente dalla maggior parte degli altri casi mostrando un'apparente sindrome di Hanot, e che si svelano solo alla fine prima dell'obitus e tante volte solamente al tavolo anatomico.

Concludendo:

1) Esistono indubbiamente casi clinici in cui si deve a buon diritto parlare di *cirrosi epatica ipertrofica di tipo Hanot*. Le caratteristiche di questo gruppo di casi clinici sono date da una etiologia in molti casi imprecisabile, in qualche caso può essere invocata la sifilide (Condorelli), in altri casi sono frequenti turbe gastro-intestinali durevoli, in altri casi si può sospettare la presenza di fattori infettivi o di fattori tossici. Dal punto di vista del decorso clinico e della sintomatologia spicca la grande durata della malattia, la benignità del quadro clinico, per cui mancano i segni clinici e di laboratorio di una marcata deficienza funzionale del fegato; le buone condizioni di nutrizione del malato; la grande epatomegalia; la frequente splenomegalia, pur

conoscendosi casi come quello che abbiamo descritto in questo lavoro e come quelli che hanno descritto Gilbert e Lereboullet con netta microsplenia e con assenza di splenomegalia come ne hanno descritto Gilbert e Castaigne; la mancanza di ascite; la febbre irregolare presentantesi a periodi più o meno lunghi, o interveniente a crisi acute, accompagnata da una sintomatologia di pseudocoliche biliari, o da dolori intensi alla regione epato-splenica; l'ittero più o meno spiccato ora continuo ora transitorio, mai accompagnato da acolia fecale, in genere colurico; morte o per malattie acute intercorrenti o per un decadimento progressivo della funzionalità epatica in coma, o per fatti emorragici imponenti, dato che frequentemente in questi malati si notano tutti i segni di una diatesi emorragica. Dal punto di vista anatomo-patologico spicca il carattere fondamentale del buono stato di conservazione e talvolta di netta ipertrofia e iperplasia delle cellule epatiche dei cordoni di Remak (che solo in rarissimi punti paiono degenerate, cioè dove sono più a stretto contatto con connettivo neoformato, o in punti invasi da suffusione emorragica), di fronte all'imponente proliferazione connettivale in speciale modo negli spazi di Kiernan, talvolta con proliferazione dei condotti biliari che si mostrano quindi aumentati di numero, talvolta con gli epiteli proliferati, talvolta occlusi da trombi di bile; la proliferazione connettivale può invadere i lobuli e, senza dissociare e quindi distruggere le cellule epatiche, alterare il disegno lobulare del fegato e formare dei pseudolobuli.

2) L'ittero in queste forme di cirrosi di tipo Hanot spesse volte è di natura sicuramente emolitica (vedi i casi di Eppinger), talvolta anche quando v'è microsplenia (vedi caso descritto in questo lavoro); spesse volte invece, specialmente quando è continuo e duraturo, non è assolutamente accertabile la natura emolitica di esso, ma è stato trovato che può in parte dipendere dalle alterazioni dei vasi biliari intraepatici, quando ci sono, oppure da fatti di difficoltato efflusso dalla cistifellea nel duodeno, o per alterazioni del coledoco, o per la presenza di ingrossamenti delle linfoghiandole dell'ilo epatico (Antonelli, Melli) o per uno stato di pancreatite indurativa. Allo stato attuale della questione quindi l'ittero nelle cirrosi epatiche ipertrofiche di tipo Hanot non ha una patogenesi univoca, uniforme e ben definibile in tutti i casi. A noi sembra che questo sia un punto ancora aperto all'indagine poichè necessita decidere se l'ittero sia un elemento essenziale in queste forme di cirrosi, tale da richiedere lo smembramento di questo gruppo di malati in altri gruppi a seconda della sua patogenesi, oppure se esso sia un elemento di secondaria importanza da essere indifferente la sua patogenesi nei riguardi della sistemazione nosografica dei singoli casi.

3) Non si può ancora parlare con sicurezza del posto che occupa la milza in questi casi, e il significato che hanno le sue alterazioni nel quadro patogenetico della malattia e dei suoi sintomi. Sembra che si possa escludere che nell'etiopatogenesi della cirrosi ipertrofica del fegato abbia essenziale importanza la splenomegalia, per il fatto che la cirrosi si può avere anche con la milza normale o ridotta di volume, come fa fede il nostro caso e quelli di Gilbert e Léréboullet e di Gilbert e Castaigne. Così pure, in quei casi in cui l'ittero è di natura emolitica, non è sempre la milza che opera l'emolisi come dimostra all'evidenza il nostro caso. Per ora si può ritenere che le alterazioni spleniche nella cirrosi di tipo Hanot non siano che la ripercussione sulla milza delle alterazioni che ha subito il connettivo epatico; come si ha del

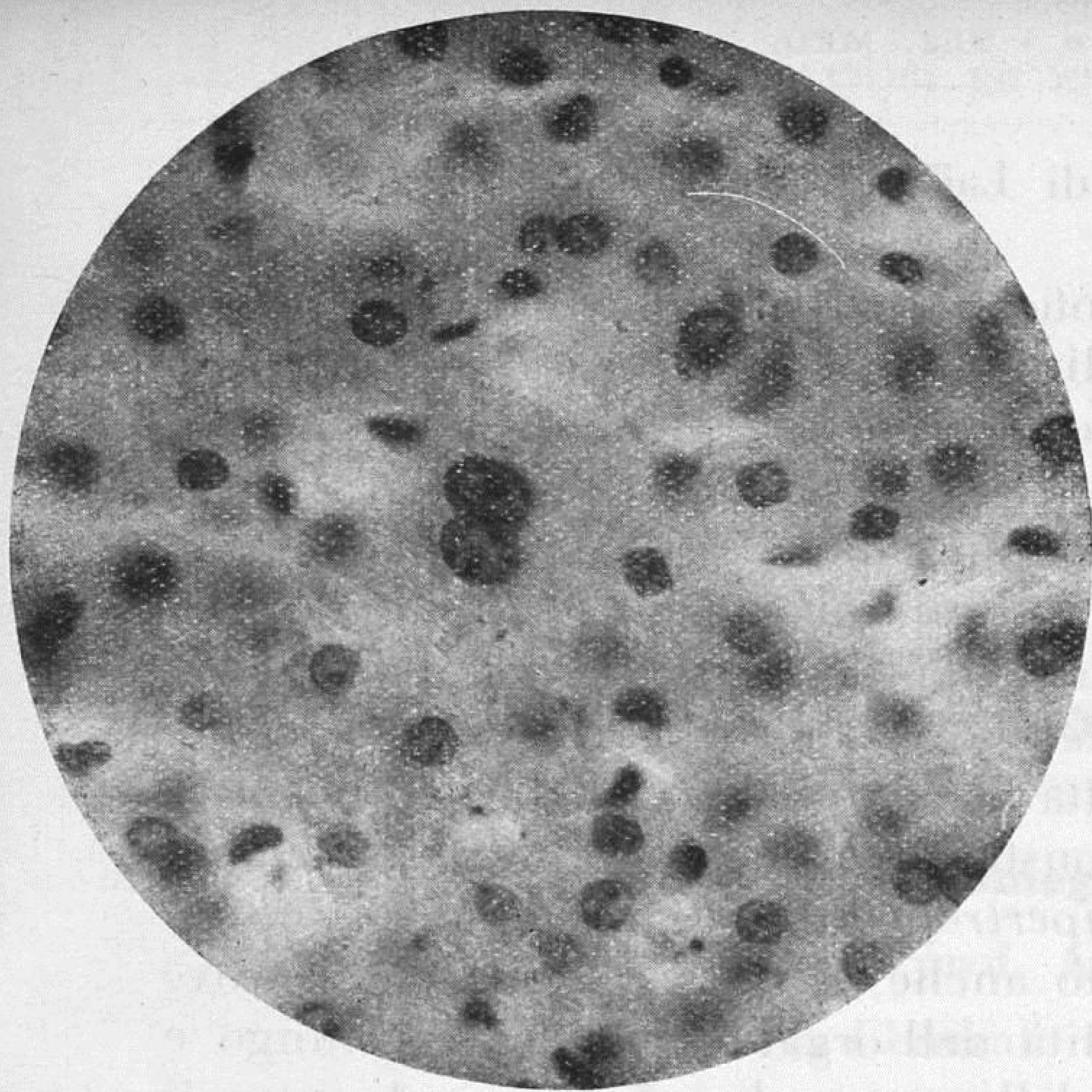


FIG. 1. — Coloraz. emat. eosina. Notisi la buona conservazione del parenchima epatico, con cellule ipertrofiche, e qualcuna binucleata. (Obbietivo ad immersione)

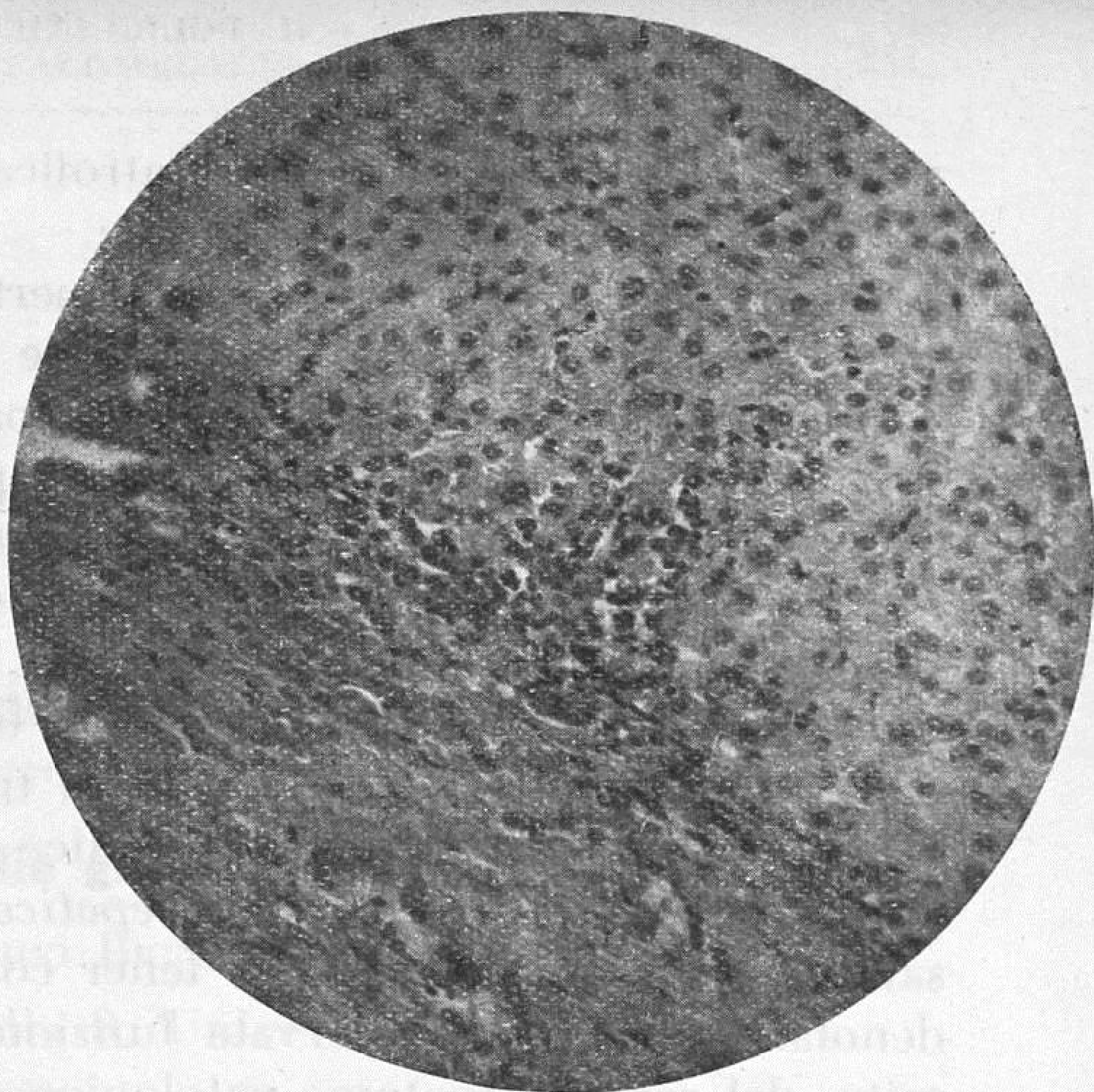


FIG. 2. — Coloraz. van Gieson. Da una spessa travata connettivale, si inoltra nel parenchima epatico ben conservato un cuneo di elementi di infiltrazione.

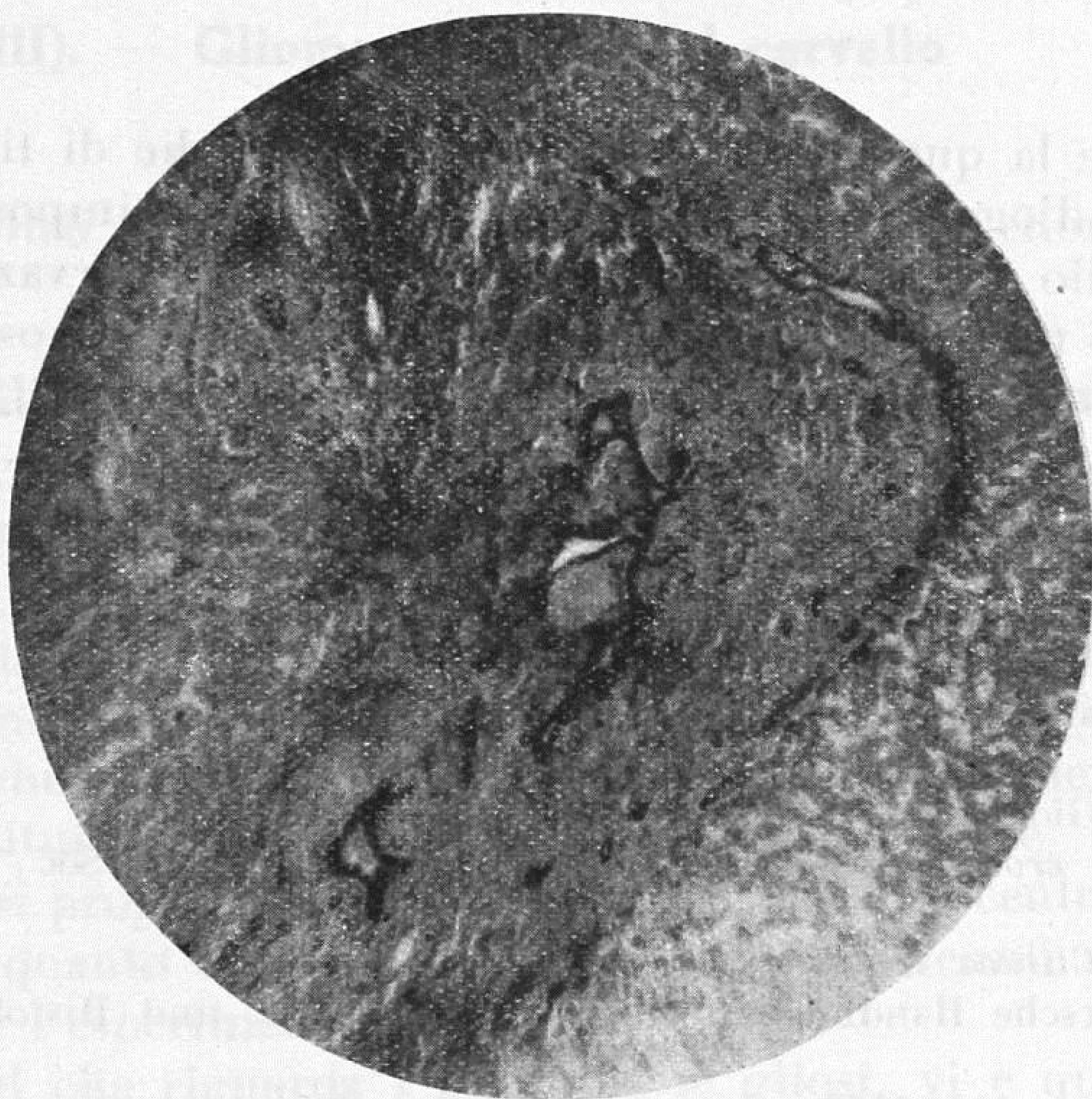


FIG. 3. — Coloraz. van Gieson. Grossa travata connettivale, con canalicoli biliari neoformati e di varia forma e grandezza; con focolai estesi di infiltrazione.

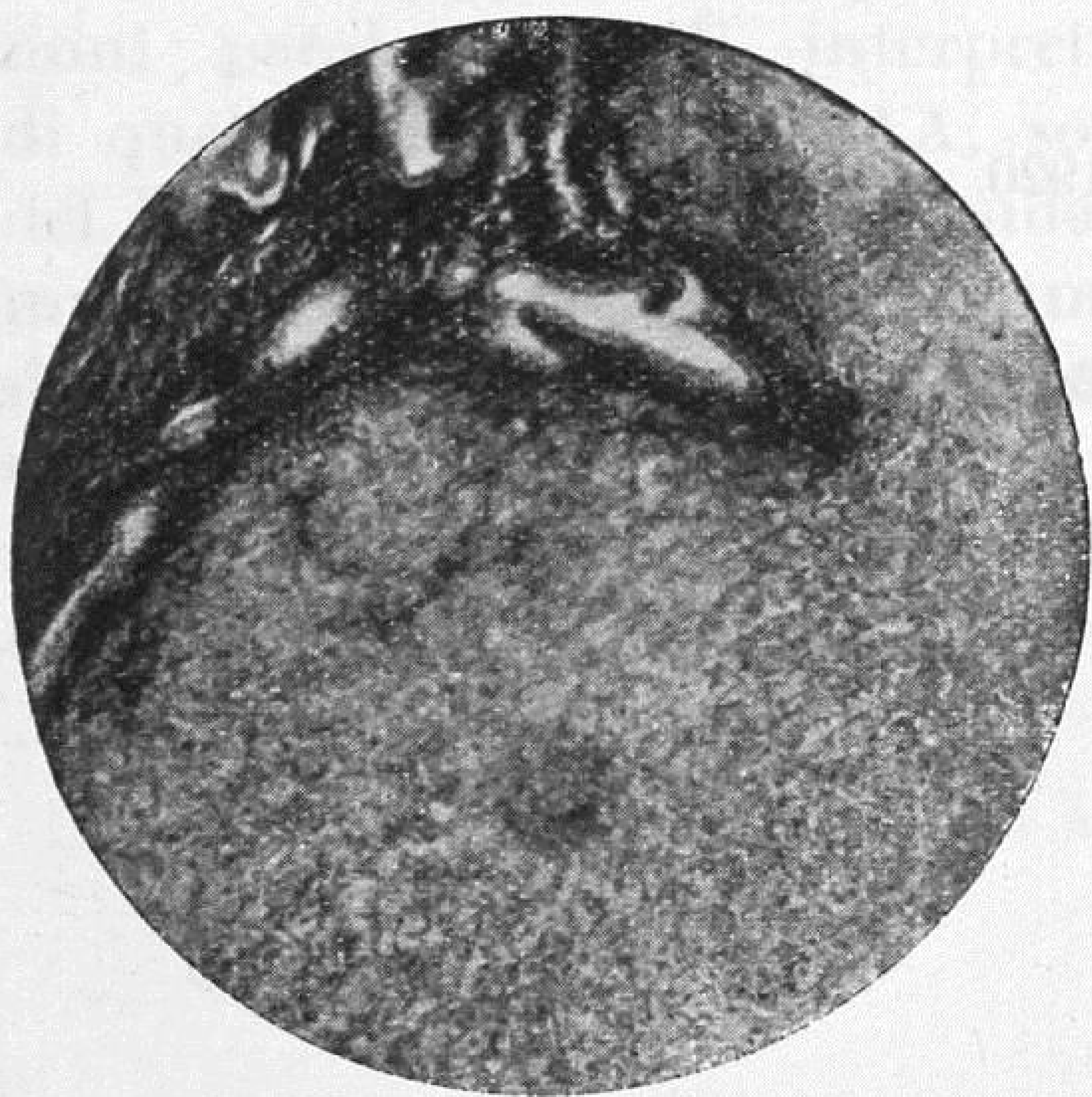


FIG. 4. — Coloraz. van Gieson. Punto di grossa travata connettivale, con numerosi e multiformi canalicoli biliari. I limiti tra connettivo e parenchima sono netti nella parte inferiore del campo; nella parte superiore v'è una zona in cui il connettivo comincia ad infiltrare il parenchima.

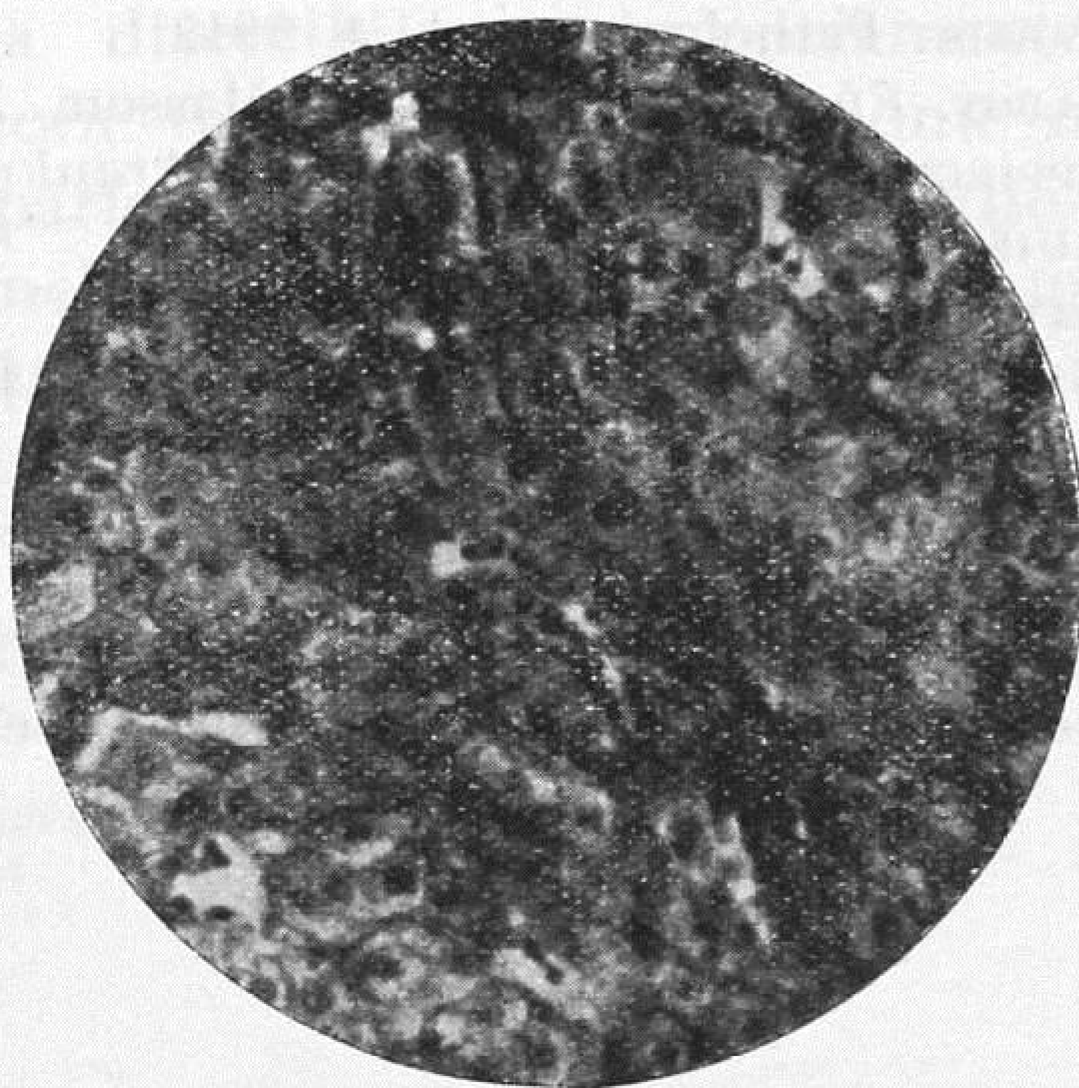


FIG. 5. — Coloraz. van Gieson. Particolare della fig. 4 a più forte ingrandimento; per mostrare il modo come il connettivo infiltra il parenchina, e la relativamente buona conservazione delle cellule epatiche isolate e dissociate l'una dall'altra dal connettivo.

resto nella milza della cirrosi atrofica di Laënnec, in cui la splenomegalia non è solo dovuta alla stasi portale.

4) Dal gruppo delle cirrosi ipertrofiche di tipo Hanot bisogna espellere tutti quei casi che solo ad un esame clinico superficiale mostrano intera la cosidetta *sindrome di Hanot*, cioè: epatosplenomegalia di alto grado, febbre, ittero, assenza di ascite. Questi casi appartengono frequentemente al gruppo delle cirrosi ipertrofiche di tipo Laennec, individualizzabili clinicamente con la positività delle prove funzionali (curva amminoacidemica di Bufano) per l'insufficienza epatica (casi di Luisada, di Fontana e Reitano); talvolta si tratta di cirrosi ipertrofiche consecutive a colelitiasi, ora complicate da colangite, ora da colangiolite; tal'altra volta si tratta di cirrosi ipertrofiche secondarie a itteri da stasi. Non basta la semplice constatazione della *sindrome di Hanot* per parlare senz'altro di *cirrosi epatica ipertrofica di tipo Hanot;* ma è necessario per far questa diagnosi tener conto anche, e specialmente, delle prove denotanti una ben conservata funzionalità dell'organo, del decorso lungo e mite, del reperto anatomo-patologico e dell'assenza di infezioni e di ostacoli meccanici nelle vie biliari che rappresentino il *primum movens* della malattia.

***

Crediamo che la questione delle cirrosi ipertrofiche di tipo Hanot possa essere, al giorno d'oggi, impostata così; e che da tale impostazione si deve partire per lo studio dei nuovi casi che capiteranno all'osservazione, allo scopo di far luce quanto più possibile chiara e completa su questo oscuro e ingarbugliatissimo campo della patologia del fegato.

BIBLIOGRAFIA.

Bufano. Rivista di Clinica Medica, 1928.
Pende e Bufano. Haematologica, 1931.
Antonelli. Il Policlinico, Sez. Med., 1919.
Melli. Ibid., 1933.
Fontana e Reitano. Giornale di Clinica Medica, 1931.
D'Amato. *Le epatiti croniche.* Relazione al 38° Congresso della Soc. Ital. di Med. Interna, 1932.
Micheli. *Lezioni di Clinica Medica,* Torino, 1924.
Rössle. Henke-Lubarsche Handbuch der. spez. path. Anat. und Histol. Bd. V, parte I, 1930.
Marin. Minerva Medica, 1926-1927.
Cassano. *Anemie emolitiche.* Cappelli Edit., 1930.
Condorelli. Minerva Medica, 1930.
Fabris. Pathologica, vol. 4, 1912.
Albot. *Epatites et Cirrhoses.* Masson, 1931.
Eppinger. *Die hepato-lienalen Erkrankungen.* Berlin, 1920.
Luisada. Minerva Medica, 1931.
Satta. Ibid., 1921..
Gilbert e Lereboullet. C. R. soc. de Biol. 15-4-1905. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôpit. de Paris, 5-6-1903.
Gilbert, Castaigne e Lereboullet. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 27-7-1900.
Lauda. Ergebn f. inn. und Kinderk, 34, 1928.
Schmidt. Verh. der deut. path. Gesell., 1914.

III.

Gliomatosi ed encefalomegalie gliose parziali.

I). — Encefalomegalie gliose parziali

per il prof. Amico Bignami †
prof. di Patologia Generale nella R. Università di Roma.

II). — Gliomatosi del ponte e del bulbo.

III). — Glioma multiplo del cervello

per il dott. Francesco Bignami
medico primario negli Ospedali Riuniti di Roma.

1. — Gliomatosi ed encefalo-megalie gliose parziali (1).

Come è noto, in seguito alle ricerche degli ultimi decenni, il concetto di neoplasma si è andato sempre meglio determinando e delimitando. Le ricerche sperimentali recenti hanno notevolmente contribuito a questo compito, mettendo meglio in evidenza di quel che potessero le osservazioni istologiche e chimiche, alcune proprietà fondamentali degli elementi onde i tumori sono costituiti. Mancano completamente ricerche sperimentali nel campo dei tumori propri dei tessuti del sistema nervoso centrale (gliomi ecc.), tumori che, per quanto sappiamo, non sono stati rinvenuti negli animali sui quali è possibile l'esperimento.

Ora per quel che riguarda i gliomi e le gliosi, vi è qualche incertezza, in molti casi intorno alla interpretazione di alcuni processi morbosi. Noi intendiamo appunto in questo scritto di occuparci di un gruppo di produzioni patologiche di interpretazione ancora discutibile, e propriamente di quelle che da alcuni AA. son dette ipertrofie del cervello o del ponte o del bulbo e da altri son considerate come appartenenti ai gliomi o alle gliomatosi. Riteniamo di poter dimostrare che, nel caso in cui alludiamo, non si tratta di ipertrofia, se teniamo fermo il significato preciso di tale espressione in patologia; e neppure di glioma e di gliomatosi, se limitiamo tale denominazione alle neoformazioni, nelle quali si riconoscono evidenti i caratteri fondamentali dei neoplasmi. Come risulta dal caso che esamineremo

(1) Scritto postumo pubblicato a cura di F. Bignami.

in seguito, vi sono nel sistema nervoso centrale alcune produzioni patologiche caratterizzate da aumento di volume di parti determinate, con conservazione della esterna configurazione e della interna architettura, senza processi degenerativi, senza atipia di struttura istologica, senza quella individualità che è possibile riconoscere anche in neoplasmi a limiti indistinti. Esporremo analiticamente le ragioni per le quali, a nostro avviso, queste produzioni patologiche debbono essere considerate come il risultato di uno sviluppo anormale e classificate nel gruppo delle macrosomie parziali, come la così detta emiipertrofia della faccia o lo sviluppo gigantesco di una mano, di un arto. Adottiamo quindi a distinguere questi casi dai neoplasmi propriamente detti, la denominazione di « encefalomegalie gliose parziali ».

Ester G., di anni 12, entra all'Ospedale di S. Giovanni il 30 dicembre del 1894. Non si può stabilire con precisione da quanto tempo sia ammalata. L'inferma, che è abbattuta e tarda nel comprendere e nel rispondere, dice di essere sofferente da un mese e dà la colpa del suo star male ad uno spavento.

È una bambina denutrita, ma ben sviluppata e non presenta all'esame obbiettivo alcuna alterazione notevole dei visceri del torace e dell'addome. Quanto al sistema nervoso si osserva: andatura paretico-spastica: oscillazioni nei movimenti di tutto il corpo, specie del capo; tremore intenzionale degli arti superiori, le cui oscillazioni si fanno più ampie quando la mano si avvicina all'oggetto che vuole afferrare: riflessi tendinei vivaci così negli arti superiori come negli inferiori· clono della rotula. Non alterazioni della sensibilità.

Quanto ai nervi cranici, si osserva leggero nistagmo laterale, non alterazioni della funzione visiva e dell'udito; facciale ed ipoglosso integri: lieve scandimento della parola. Cefalea intensa.

Alcune modificazioni nel risultato dell'esame si sono verificate in seguito.

Il 27 gennaio 1895 si nota un peggioramento nel disturbo della parola: i riflessi tendinei sono meno vivaci che non nell'esame precedente. Si osserva lieve strabismo convergente ed uno stato di ipotonia del facciale e dell'ipoglosso di destra, fenomeni che non esistevano nel dicembre precedente.

L'esame oftalmoscopico non ha mostrato alterazioni del fondo dell'occhio. L'inferma non accusa più cefalea.

Un certo miglioramento dello stato generale si manifesta al principio del febbraio, essendo scomparso il mal di capo e più libero il sensorio. All'esame obbiettivo del sistema nervoso si trova che i riflessi rotulei sono esagerati come nel primo esame, vi è clono della rotula a D.: non clono del piede. La forza muscolare degli arti è discreta: sono però alquanto più deboli gli arti di D. di quelli di S. Persiste la paresi del facciale e dell'ipoglosso di D. La sensibilità tattile sembra normale in tutta la superficie del corpo, per quanto si può giudicare essendo non facile mantenere vigile l'attenzione dell'inferma. Sensibilità dolorifica normale. Normale anche la sensibilità per il caldo e il freddo. Normali i riflessi cutanei.

L'urina è normale per quantità e qualità: non contiene glucosio nè albumina.

Non vi sono disturbi funzionali del retto e della vescica. Nella seconda metà del febbraio peggiorano notevolmente le condizioni generali: si aggrava innanzi tutto la disartria, tanto che la parola diventa difficilmente intelligibile: si accentua la paralisi di d., specie dell'arto sup.: diviene più intenso il tremore oscillatorio del capo quando questo si solleva. Sulla fine del febbraio l'inferma cade in uno stato di stupore con gli occhi semichiusi, dal quale si riscuote con difficoltà.

Il 7 marzo si constata all'esame oftalmoscopico la papilla da stasi.

L'inferma resta in queste condizioni per tutto il marzo con lievi oscillazioni. Al principio di aprile l'emiparesi D. si aggrava: lo stupore si fa continuo: la parola impossibile: la deglutizione stentata. Il 10 aprile 1895 avviene la morte. Apprendiamo dai parenti che una sorella dell'inferma è morta per una malattia identica a quella ora brevemente descritta.

All'autopsia si trovano nella cavità cranica le alterazioni seguenti:

Dura madre piuttosto tesa e riccamente vascolarizzata: Pia madre di aspetto normale: i giri cerebrali lievemente appiattiti: nulla di notevole all'esame dei soliti tagli degli emisferi: non vi è idrocefalo interno. Le arterie cerebrali normali.

All'esame della base si osserva una notevolissima asimmetria delle due metà della protuberanza e del bulbo, la metà sinistra essendo notevolmente più sviluppata della D. L'aumento di volume della protuberanza si prolunga nel peduncolo cerebrale dello stesso lato, del quale peduncolo è aumentata così la porzione ventrale come la dorsale. L'aumento di volume del bulbo va digradando a poco a poco verso il colletto e scompare quasi completamente a livello dell'incrociamento delle piramidi: le prime sezioni trasverse del midollo cervicale superiore appaiono normali.

In conseguenza dell'aumento notevole del volume del ponte e del bulbo a sinistra, tutto il tronco dell'encefalo ha preso una forma arcuata con concavità rivolta verso destra: la metà sinistra del ponte e del bulbo è infatti aumentata in tutti i diametri, compreso il diametro longitudinale. Essendo più breve il diametro longitudinale della metà D. di tali formazioni, nè è seguito necessariamente il descritto incurvamento del tronco ad arco.

La linea del rafe è nascosta profondamente dalla sporgenza delle formazioni di S. e lungo il rafe della protuberanza decorre in posizione normale la basilare anche essa nascosta. La detta linea del rafe presenta una curva a concavità rivolta a D.

La superficie esterna del bulbo (metà S.) presenta un aspetto e un colorito normale, ed anche la configurazione anatomica delle varie parti (corpo restiforme, piramidi, olive, ecc.) è conservata salvo l'aumento di volume.

La superficie e il colorito esterno della protuberanza nella metà S. sono normali e simili a quelli della metà D.: ma è alquanto modificata la configurazione anatomica. La protuberanza presenta infatti dalle sporgenze trasversali separate da solchi, sporgenze che ricordano grossolanamente dei microgiri cerebrali. Nel fondo dei solchi decorrono piccoli rami arteriosi che originano dalla basilare. La pia madre del tronco è dappertutto normale e pure normali sono i suoi rapporti con la sostanza nervosa sottostante.

Si riconoscono dappertutto i nervi cranici alla loro emergenza e non presentano quelli di S. differenze apprezzabili da quelli di D.

La consistenza del tessuto nervoso appare normale o forse leggermente aumentata a S.

La superficie di alcune sezioni praticate nella protuberanza e nel bulbo permette di riconoscere già a fresco che tra la metà S. e la D. esistono alcune differenze che riguardano principalmente il colorito delle formazioni grigie che appaiono più pallide a S., cioè nella metà alterata, che a destra, ed hanno contorni sfumati. La porzione ventrale della protuberanza appare a S. di colorito bianco-latteo, più simile cioè alla sostanza bianca del centro ovale degli emisferi che alla sostanza del ponte. Del resto, malgrado la minore nettezza dei contorni, tutte le formazioni del ponte e del bulbo riconoscibili a fresco e ad occhio nudo si possono distinguere nella metà S. alterata.

Si nota inoltre che non è avvertibile alcuna differenza di colorito, di consistenza, di aspetto, tra le parti che costituiscono il corpo della protuberanza e del bulbo e sono molto aumentate di volume, e le parti vicine, cioè a dire il peduncolo ed il colletto del bulbo dove l'aumento di volume a poco a poco gradatamente scompare fino al ripristinarsi della perfetta simmetria tra la metà D. e la S.

La linea del rafe nettamente visibile a fresco segna chiaramente anche sulle sezioni il limite della alterazione.

La metà D. del ponte e del bulbo si presenta del tutto normale nell'aspetto e soltanto lievemente deformata nella configurazione esterna in rapporto con la compressione e con l'incurvamento già notato nell'asse del tronco encefalico.

Nelle sezioni del midollo cervicale non si riconosce ad occhio nudo alcun segno di degenerazione discendente.

Esami delle sezioni. — Sono state eseguite al microtomo previa inclusione in celloidina e colorate col metodo Weigert-Pal.

L'aumento di volume della metà di S. della protuberanza e la deformazione che ne deriva, sono pronunziatissime e così notevoli nelle sezioni più prossimali come in

quelle più distali. È un aumento di volume pressochè uniforme che colpisce così la cuffia come la porzione ventrale (fig. 1)

All'esame microscopico tutte le formazioni nervose sono nettamente distinguibili, così i fasci delle fibre trasversali come le sezioni trasverse dei fasci longitudinali che sono la continuazione di quelli del piede del peduncolo. Soltanto tutte queste formazioni sono come dissociate e allontanate l'una dall'altra sicchè la metà D. del ponte normale appare più compatta e più fortemente colorata della metà S.

Lo stesso si deve dire per le formazioni della metà S. della cuffia che appare più pallida della metà D.: i fasci del lemnisco sono nettamente riconoscibili, ma le fibre nervose sono dissociate così nel lemnisco mediale come nel laterale.

Soltanto la sezione trasversale del peduncolo cerebellare superiore non presenta differenza apprezzabile tra i due lati: anche a S. la sezione di questo fascio non è aumentata sensibilmente di volume nè le fibre sono allontanate l'una dall'altra.

L'alterazione è nettamente limitata dalla linea del rafe, il cui intreccio di fibre si presenta del tutto normale.

Nelle sezioni prossimali del bulbo si osserva un ingrandimento pressochè uniforme

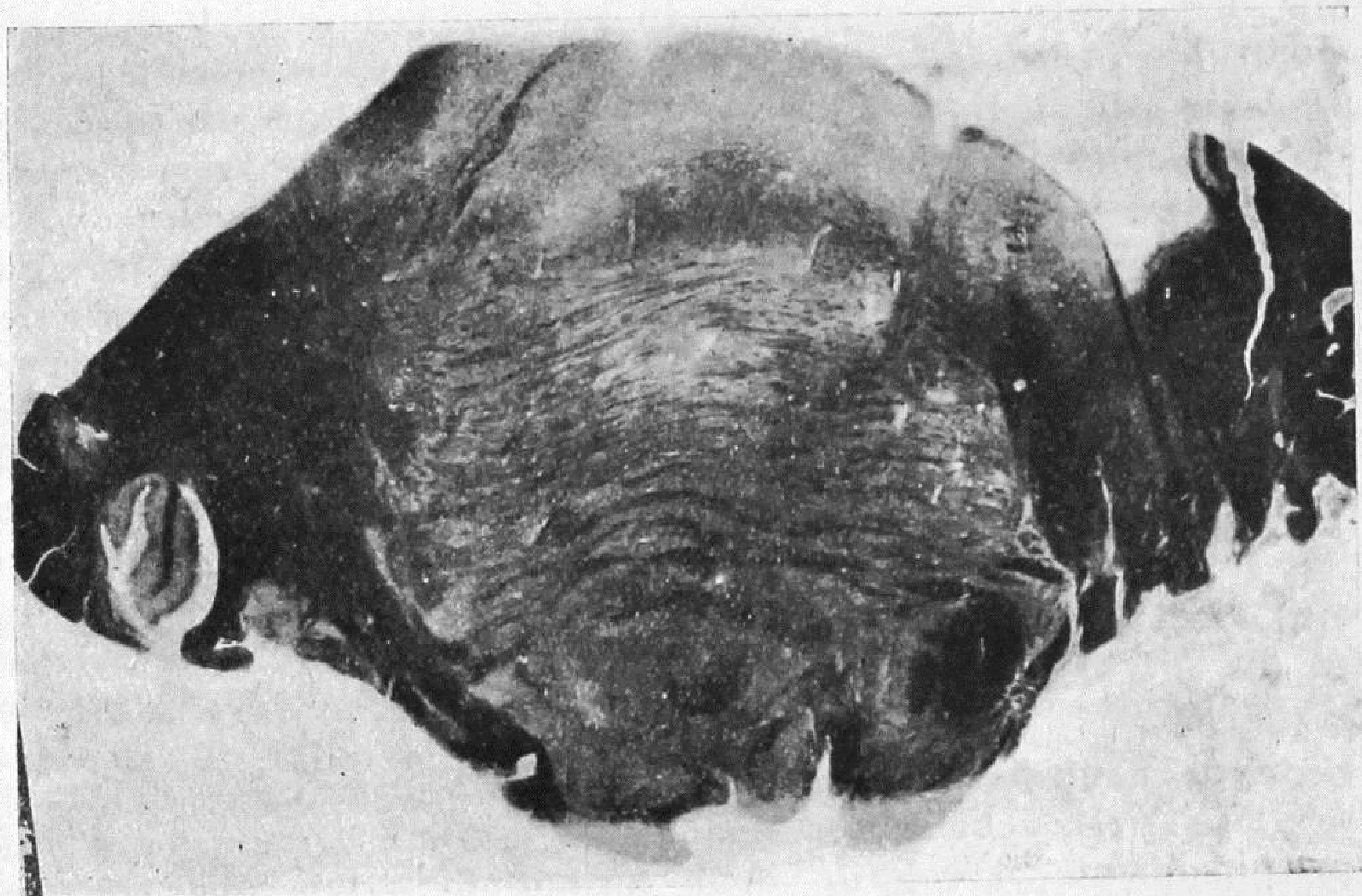


Fig. 1.

della metà sinistra con conservazione della figurazione esterna e della interna architettura.

L'area del fascio piramidale di S. è ingrandita circa del doppio, pallida: ma all'esame microscopico si riconoscono i fasci delle fibre tagliate trasversalmente, la cui guaina midollare è ben colorata con l'ematossilina, uniformemente allontanate l'una dall'altra: la stessa cosa deve dirsi delle fibre arcuate interne ed esterne.

L'oliva bulbare di S. è costituita da una lamina di sostanza grigia più larga di quella di D. e a volute più ampie. Il corpo restiforme, la sostanza reticolare laterale e la mediale, la regione inter-olivare, ecc. presentano a S. un aumento di volume uniforme e proporzionato e non altra alterazione salvo la meno intensa colorazione dell'insieme (fig. 2).

Nelle sezioni più distali del bulbo si nota che l'aumento di volume tende a limitarsi alla porzione più ventrale: olive bulbari e fascio piramidale di S. Il corpo restiforme, la sostanza reticolare laterale e lo strato inter-olivare di S. differiscono poco dalle stesse formazioni di D.

La differenza tra i due lati si fa anche più piccola a livello del colletto del bulbo e scompare dopo l'incrociamento delle piramidi. I nuclei dei cordoni di Goll e di Burdach e i cordoni stessi sono perfettamente uguali dai due lati.

Le sezioni eseguite a livello delle bigemine posteriori presentano una notevole asimmetria che è dovuta all'aumento di volume della metà S. in toto. Tale aumento è più notevole in corrispondenza del piede del peduncolo e della substantia nigra, il nucleo

rosso e l'incrociamento delle braccia congiuntive non presentano modificazioni evidenti. I nuclei e le fibre dell'oculomotore comune sono normali nei due lati.

A livello delle sezioni prossimali delle bigemine anteriori la differenza tra i due lati nella regione della cuffia sono divenute inapprezzabili; persiste soltanto un lieve aumento di volume del piede del peduncolo di S.

All'esame microscopico delle sezioni colorate con carminio o con ematossilina si riconosce che l'aumento di volume descritto nella metà S. del ponte e del bulbo è dovuto ad un notevole aumento della nevroglia che allontana l'una dall'altra così le fibre nervose dei vari fasci, come gli elementi delle formazioni nucleari. Le fibre e le cellule nervose non presentano alcuna alterazione riconoscibile. La nevroglia così a D. come a S. presenta gli stessi caratteri; si vedono le cellule nevrogliche con nuclei piccoli ed una grande quantità di sottili fibrille nevrogliche: non si notano differenze apprezzabili nei caratteri delle cellule nevrogliche a D. (metà normale) e a S. (metà patologica) nè nei caratteri delle fibre (sottili fibrille formanti un intreccio delicatissimo).

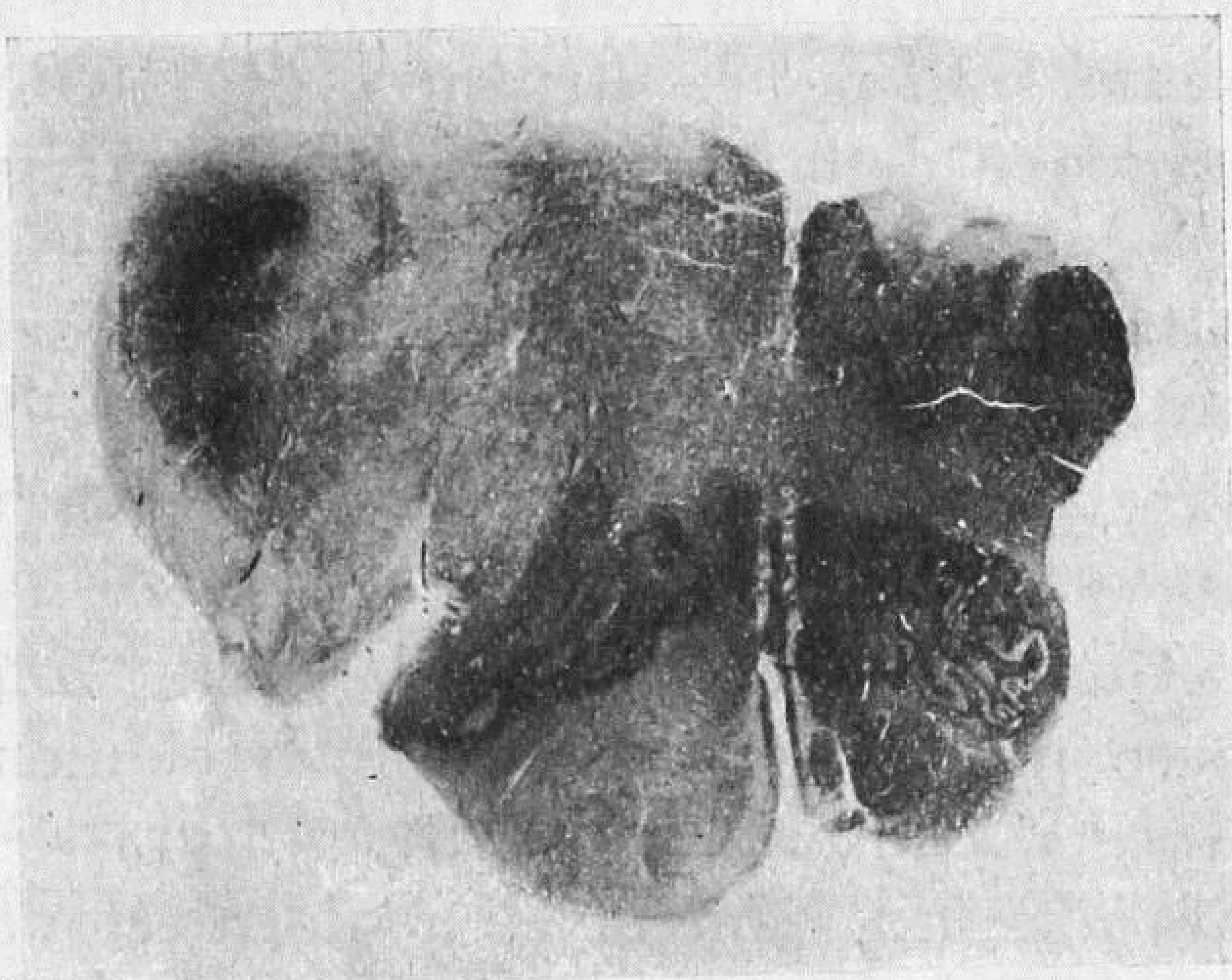


Fig. 2.

Neppure è riconoscibile una deviazione del normale nella proporzione tra fibrille e cellule nevrogliche. È un tessuto nevroglico normale in quantità esuberante interposto con una certa distribuzione uniforme tra fibre e cellule nervose. I vasi non presentano alterazioni.

L'esame microscopico conferma la mancanza di degenerazioni walleriane ascendenti e discendenti.

Epicrisi. — Si tratta di un aumento notevole di volume limitato a parti delle formazioni nervose appartenenti al romboencefalo (mielencefalo) e al mesencefalo, e principalmente ai segmenti ventrali nella loro metà sinistra.

Dalla breve descrizione riferita sopra risulta che i caratteri delle alterazioni sono i seguenti: netta limitazione alla metà S., perchè la linea del rafe mediano separa nettamente la parte alterata dalla normale: conservazione della forma esterna, malgrado il notevole ingrandimento: conservazione della interna architettura delle masse grigie e dei fasci nervosi, i quali sono dissociati ma non alterati in modo riconoscibile nella loro struttura: mancanza di limiti riconoscibili così frontali (cerebrali) come caudali, perchè dalle parti di volume aumentato si passa gradatamente a quelle di volume normale, nelle sezioni frontali della regione peduncolare e nelle sezioni caudali del bulbo: nelle sezioni trasverse, uniformità di aspetto macroscopico e di caratteri microscopici in tutte le parti aumentate di volume. L'aumento di volume dipende, come dimostra l'esame istologico, da nevroglia esuberante che si infiltra tra le fibre e le cellule nervose: di conseguenza le forma-

zioni gangliari prendono un contorno sfumato e meno grigio del normale; mentre la sostanza bianca conserva il colorito presso che normale. Non vi è aumentata formazione di vasi sanguigni, onde manca il colorito più o meno grigio-roseo che hanno di ordinario le neoformazioni di glia.

I casi simili al presente che si trovano descritti nella letteratura sono stati di ordinario considerati come tumori. Si parla di gliomi e di gliomatosi, o anche di ipertrofie del ponte del bulbo del cervello. Notevoli però ed evidenti sono le differenze che permettono di distingure i tumori propriamente detti dal caso in questione.

I gliomi, come è noto, sono infiltrati e non hanno limiti netti, come si osservano d'ordinario nei sarcomi del cervello: però un limite che separa le neoformazioni dalla sostanza nervosa è pur sempre più o meno agevolmente riconoscibile, non solo per la struttura atipica del glioma, ma anche per le alterazioni regressive della sostanza nervosa circostante. La stessa osservazione può farsi per le così dette gliomatosi, denominazione che si adopera in generale per indicare quei casi nei quali l'individualità del neoplasma è meno nettamente rilevabile o quelli nei quali la neoformazione è disseminata e molteplice (casi frequenti nei cancri e nei sarcomi onde le denominazioni di carcinomatosi e di sarcomatosi, rarissimi nei gliomi).

È noto che nei gliomi in generale, anche nelle zone fortemente invase dal tumore, un numero più o meno rilevante di elementi nervosi è conservato: delle fibre nervose si conserva spesso il cilindrasse: ma il maggior numero è profondamente alterato, poichè la neoformazione sostituisce in gran parte il tessuto nervoso. Tutto ciò non accade nel caso in questione.

Sebbene il glioma possa riprodurre il tipo della nevroglia della regione dove si sviluppa (Golgi), mostra sempre una certa atipia (Stroebe ed altri): mentre la struttura è indistinguibile dalla normale nel caso di cui si discute.

Nei gliomi sono frequentissimi i processi distruttivi (emorragie, rammollimenti, alterazioni necrobiotiche) i quali mancano completamente nel nostro caso, dove, come abbiamo ripetuto, le strutture istologiche sono normali.

Lo sviluppo dei gliomi è generalmente unicentrico. Molto di rado si può riconoscere con sicurezza un inizio policentrico (come ad es. nei gliomi della retina visibili nel loro inizio all'esame oftalmoscopico). In tutti i casi però noi sappiamo distinguere con sicurezza all'esame anatomico la parte centrale del glioma dalle parti periferiche invadenti il tessuto nervoso, macroscopicamente per il colorito e la consistenza, diversa nelle varie parti, istologicamente per la differenza di struttura tra le parti più vecchie e le più recenti del tumore.

Nel caso in questione invece non è riconoscibile uno sviluppo che parta da un centro e da questo si diffonda nelle varie direzioni: non vi si riconosce cioè quel carattere fondamentale dei neoplasmi che aumentano di volume per la progressiva moltiplicazione degli elementi onde sono originariamente costituiti e non mai per apposizione di elementi nuovi del tessuto circostante al nucleo neoplastico originario. La neoformazione nel nostro caso è uniforme in tutte le sue parti, così nelle centrali come nelle periferiche, ed ha i caratteri di un tessuto di glia normale senza alcuna nota di atipia. Aggiungo che in nessun punto vi si trovano germi congeniti, formazioni ependimarie, ecc. che si rinvengono non di rado nei gliomi.

Questi caratteri sono sufficienti a mio avviso per differenziare il caso in esame dai tumori propriamente detti.

E neppure si può correttamente parlare di ipertrofia numerica o iperplasia. Basta considerare che tutti i processi di ipertrofia semplice o numerica hanno il carattere comune di adattamento o di restauro e si verificano di ordinario in condizioni etiologiche conosciute e non difficilmente rilevabili, e che al concetto d'ipertrofia è intimamente legata l'idea di aumento non solo di volume, ma anche di attività funzionale.

Queste considerazioni portano a pensare che si tratti nel nostro caso di una produzione esuberante di tessuto *normale* che si è svolta lentamente senza ledere in modo apprezzabile le strutture nervose, ma soltanto dissociandole; una produzione quindi che si deve ritenere analoga alle macrosomie parziali, come la così detta emiipertrofia della faccia o lo sviluppo eccessivo di una mano o di un'arto, ecc. Insisto sul concetto che si tratta della produzione eccessiva di un tessuto normale e non neoplastico, non provvisto cioè di quelle proprietà ben note che appartengono ai tessuti neoplastici propriamente detti. Come nell'emiipertrofia così detta della faccia non vi è nulla di patologico nel tessuto connettivo osseo, ecc., salvo lo sviluppo esuberante, così nel nostro caso *di encefalomegalia gliosa parziale*. In questo caso lo sviluppo eccessivo è solo della glia, cioè del solo tessuto i cui elementi possono moltiplicarsi nella vita estrauterina.

Che la sintomatologia clinica sia stata di un tumore endocranico, sebbene non si tratti di neoplasma, si comprende facilmente. Si tratta di una *macrosomia parziale* che si svolge in uno spazio confinato, onde l'aumento della pressione endocranica e la compressione abnorme delle parti vicine della protuberanza e del bulbo. Alcuni dei sintomi presentati dalla piccola inferma sono spiegati dalla aumentata pressione endocranica, come la cefalea e la papilla da stasi sviluppatasi soltanto nella ultima settimana della malattia: altri come la disartria, il tremore intenzionale, l'atassia, l'emiparesi destra con esagerazione dei riflessi tendinei, ecc. sono dovuti alla compressione più intensa delle formazioni nervose protuberanziali. Ma la sindrome clinica di tumore non porta naturalmente a concludere che si tratti di un neoplasma nel senso che la patologia attribuisce a questa espressione. Lo sviluppo abnorme di un tessuto in uno spazio limitato, pur non avendo i caratteri che sono propri delle neoformazioni neoplastiche, può produrre effetti simili sui tessuti vicini. Se il caso in questione deve essere considerato come macrosomia parziale, lo sviluppo deve evidentemente essere lentissimo, onde un adattamento dei tessuti vicini alle condizioni abnormi, per il quale i fenomeni di alterata funzione debbono essersi prodotti molto tardi: si comprende quindi lo svolgimento ed il decorso relativamente rapido dei sintomi che hanno segnato l'ultima fase del processo (1).

Della complessa questione riguardante l'ipertrofia, l'iperplasia e la pseudo ipertrofia del cervello si sono occupati molti AA., tra i quali O. Marburg in un lavoro nel quale riferisce una osservazione personale (2).

(1) Nel libro di I Broman « Normale und abnorme Entwickelung des Menschen » sono citati e disegnati vari casi di macrosomia parziale nel capitolo *Riesenwuchs*, p. 204 e segg. e son citati alcuni lavori originali sull'argomento.

(2) Marburg. *Hypertrophie, Hyperplasie, und Pseudohypertrophie des Gehirns*. Arbeiten a. d. Neurolog. Institut a. d. Wiener Universität, Bd. XIII, 1906.

Vi si trova raccolta e commentata gran parte della letteratura sull'argomento.

Si dovrebbe parlare di *pure ipertrofie* del cervello soltanto nei casi estremamente rari di cervelli molto grandi senza alcuna alterazione strutturale e senza alcun sintomo clinico di malattia; per es. nel caso del cervello di Turgenjeff studiato da Brouardel e in pochissimi altri. Anche in questi casi però sarebbe a nostro avviso dubitabile, se l'espressione sia adoperata correttamente, se cioè nello stesso senso nel quale si usa quando si parla di ipertrofia di un muscolo o di una glandola, ecc.

A parte questi, gli aumenti di volume e di peso di parti dell'encefalo son dovuti ad iperplasie. Virchow distingue le *iperplasie genuine* con aumento degli elementi di tutti i tessuti e le *interstiziali* nelle quali solo il tessuto interstiziale è aumentato. Secondo Marburg il maggior numero dei casi descritti come ipertrofie del cervello appartengono a questo secondo gruppo, poichè si tratta di un aumento di nevroglia.

In tutti i casi descritti da Virchow come ipertrofie del cervello si tratta di iperplasie e non si possono escludere con sicurezza processi sclerotici. In molte osservazioni di altri AA. è più che discutibile se si abbia a fare con esiti di processi infiammatori embrionali o della prima infanzia o con formazioni congenite di nevroglia in *eccesso*.

Accanto alle sclerosi nevrogliche *secondarie* a cui appartengono indubbiamente molti casi descritti come ipertrofie parziali del cervello, abbiamo il gruppo dei *gliomi diffusi e gliosi*, descritti come ipertrofie (o iperplasie) del cervello nei quali vi è una infiltrazione diffusa gliomatosa senza limiti netti del tessuto nervoso, che è causa di un aumento di volume più o meno uniforme di segmenti cerebrali circostanti. Questi casi si trovano citati molto spesso nei trattati, tanto che si ha l'impressione che se ne possegga una ricca casistica: mentre questo non è. Gowers ritiene che tutte le così dette ipertrofie circoscritte del cervello appartengano ai gliomi, principalmente perchè in clinica decorrono spesso con la sindrome di tumori. Si deve convenire con Gowers (3) quando afferma che « casi di infiltrazioni uniformi del ponte per glioma mixoidi sono stati descritti come ipertrofia del ponte ». Ma non ne segue che oltre i gliomi non esistano altre alterazioni capaci di dare l'apparenza dell'ipertrofia. Secondo Marburg il carattere essenziale dei casi di questo gruppo è un aumento della nevroglia che lentamente determina alterazioni regressive del parenchima nervoso e si infiltra per larghi tratti senza limiti netti. Vi è dunque una proliferazione primaria della glia per cui questo gruppo si contrappone al precedente delle sclerosi nevrolgiche, dove la proliferazione della glia deve ritenersi secondaria. In questi ultimi casi non si ha l'andamento progressivo del processo morboso che si verifica nel gruppo antecedente, i cui caratteri appartengono alle formazioni neoplastiche.

Date queste differenze di alterazioni anatomiche e questa varietà di processi patologici, che si riscontra nei casi descritti sotto la denominazione di ipertrofie o iperplasie del cervello, si comprende che i sintomi clinici e il decorso debbano essere molto vari. Nel gruppo delle iperplasie che si possono interpretare come sclerosi nevrolgiche secondarie domina la sindrome di difetti intellettuali (idiozia) con epilessia, come notava già Virchow. Nei casi di pseudo-ipertrofie gliomatose la sindrome è quella del tumore cerebrale con fenomeni corrispondenti alla sede della lesione. Come nota Jolly, l'estensione del tumore è in generale molto più grande in questi casi di quel che farebbe

(3) Gowers. *A. Manual of diseases of the nervous system*, vol. 11.

pensare la sintomatologia, forse in rapporto con la persistenza di molt. cilindrassi.

L'esame della letteratura riferita da Marburg porta dunque a pensare che accanto alle rarissime ipertrofie (vere?) del cervello, esista un gruppo di pseudo-ipertrofie, di origine flogistica (processi flogistici fetali o della prima età) ed un gruppo di pseudo-ipertrofie e iperplasie gliomatose. Sorge a questo punto la questione della importanza delle glandole a secrezione interna (tiroidi, timo, ipofisi ed epifisi) sullo sviluppo e le anomalie di accrescimento dell'encefalo.

Sono infatti note alcune osservazioni che portano a pensare ad un rapporto intimo tra le alterazioni di tali glandole e lo sviluppo dell'encefalo, sebbene non sia possibile per ora dire sull'argomento alcunchè di preciso.

Marburg descrive un caso molto complesso di glioma ricco di cellule del tronco del cervello con *ipertrofia così delle fibre nervose come delle cellule nervose*. La descrizione dell'A. non lascia alcun dubbio sulla natura neoplastica dell'alterazione: la glia neoplastica si diffonde fino alla Pia ed infiltra le pareti vasali: l'infiltrazione si diffonde ai nervi cerebrali: nella massa gliomatosa si trova edema, emorragie e formazione di cisti.

È anzi opportuno notare che i caratteri della neoformazione descritta dall'A. sono più propri del sarcoma del cervello che del puro glioma: è noto infatti che i sarcomi hanno spesso rapporti intimi con le pareti vasali e con la Pia Madre, mentre di regola ciò non accade nei gliomi (4).

Quanto alla così detta ipertrofia di tutto il tronco dell'encefalo, la descrizione accurata dell'A. e l'esame della figura porta a pensare che si tratti di una *ipertrofia od iperplasia congenita* sulla quale si è poi sviluppato il tumore. Sebbene la complessità del caso non permetta un giudizio sicuro, mi sembra di poter ammettere che l'alterazione di sviluppo indicata dall'A. come una ipertrofia degli elementi nervosi sia da riferirsi al gruppo delle encefalomegalie parziali (macrosomie parziali) a cui appartiene il nostro caso. L'espressione « ipertrofia ed iperplasia » non si può usare in questi casi se non dando a queste parole un significato diverso a quello che vien loro abitualmente attribuito in patologia generale.

Non sentiamo la necessità di riferire e commentare le non numerose osservazioni originali che si trovano sparse nella letteratura: altri già ha compiuto questo lavoro. In base all'esame del nostro caso e al raffronto di esso con le osservazioni degli AA., ci sembra di poter concludere ammettendo che le così dette ipertrofie, iperplasie e pseudo ipertrofie del cervello comprendano processi morbosi molto diversi e propriamente:

a) un gruppo di sclerosi nevrogliche secondarie a processi flogistici e degenerativi fetali o della prima infanzia;

b) un gruppo di formazioni neoplastiche della glia: gliomi diffusi o gliomatosi:

c) un gruppo di anomalie di sviluppo *per eccesso* distinguibili nettamente dalle gliomatosi e perfettamente simili alle macrosomie parziali: sono le *encefalomegalie gliose parziali* di cui specialmente ci siamo occupati.

È probabile che sulla base di simili anomalie di sviluppo per eccesso possano sorgere veri neoplasmi, come sembra sia avvenuto nel caso di Marburg.

---

(4) Vedi Stroebe. *Entstehung und Bau des Gehirngliome*, Ziegler's Beiträge, 1895.

Il fenomeno della così detta « ipertrofia unilaterale o segmentaria » è noto da molto tempo. Con tale denominazione sono stati indicati i casi nei quali tutta una metà del corpo, oppure uno o più segmenti di essa, è più sviluppata dell'altra (Geffroy Saint-Hilaire, 1832). E poichè l'aumento di volume può essere congenito o invece manifestarsi o rendersi più evidente durante lo sviluppo infantile o nel periodo della pubertà, si è distinta l'emiipertrofia totale o segmentaria congenita, e la acquisita, sebbene tra le due forme non vi siano limiti netti, nè, probabilmente, differenze patogenetiche.

Il Forlì (5), che ha descritto un caso di ipertrofia (iperplasia) interessante le ossa e i tessuti molli dell'arto superiore D. e del cingolo scapolo-omerale corrispondente, ha raccolti diligentemente tutti i casi simili pubblicati, dopo un lavoro di Cusson nel 1905 che contiene una estesa bibliografia.

Lo sviluppo eccessivo è stato osservato in tutte le parti del corpo, più frequentemente in un arto o in un segmento di arto (cheiromegalia, macrodactilia, ecc.). Vi sono casi nei quali lo sviluppo eccessivo è proporzionato; altri nei quali le proporzioni tra le parti aumentate di volume non sono rispettate, onde deformità più o meno gravi. È frequente nelle parti così dette ipertrofiche la presenza di nei, d'ipertricosi, di iperidrosi, di ipertemia, di vene anormalmente sviluppate e varicose, ecc.

Il Forlì, dopo aver riferito sommariamente le varie ipotesi che sono state avanzate a spiegare la genesi di queste così dette iperplasie o ipertrofie congenite, accetta il concetto che siano da considerare come anomalie per eccesso di sviluppo riferibili ad un anormale accrescimento dell'embrione e propriamente di parti limitate di foglietti embrionali per cause ignote: concetto che era stato già svolto dal Cagiati (6) a proposito della illustrazione di due casi di ipertrofia congenita.

Il Cagiati discute l'ipotesi che questi casi di ipertrofia parziale possono essere considerati come la conseguenza tardiva di una malattia fetale e la esclude con validi ragioni. Ci sembra anche si debbano escludere le ipotesi proposte da altri AA. i quali riferiscono tali anomalie di sviluppo a disturbi intrauterini, per es. ad una alterazione congenita dei vasi linfatici, o come vogliono altri ad anomalia di struttura delle arterie o delle vene; nè maggiore fondamento ha l'ipotesi che considera l'esagerato sviluppo di una parte del corpo come dovuto alla diretta influenza del sistema nervoso.

Non ci sembra utile svolgere ampiamente la questione patogenetica, cosa che del resto è stato fatto dagli AA. citati e da altri. Riteniamo però che varie ipotesi cadrebbero senz'altro se si ammettesse che le anomalie in discorso non sono ipertrofie nel senso proprio dell'espressione. Ogni ipertrofia sia semplice che numerica è conseguenza dell'adattamento di un determinato tessuto ad un aumento di lavoro (ipertrofia dei muscoli), o è in rapporto con una distruzione parziale o una asportazione parziale del tessuto stesso: nei tessuti ipertrofici vi è sempre una struttura anatomica normale ed un aumento di attività funzionale.

Nelle anomalie di sviluppo di cui si discute, malgrado l'apparenza della

(5) V. Forlì. *Contributo allo studio delle ipertrofie congenite (iperplasie) parziali.* Annali dell'Istituto Psichiatrico di Roma, 1911.

(6) Cagiati. *Contributo allo studio della ipertrofia congenita.* Il Policlincio, Sez. Med., 1904.

ipertrofia si sono spesso notati difetti funzionali: per es. nel caso di *ipertrofia* dell'arto sup. destro descritto da Forlì esisteva una diminuzione della eccitabilità faradica e galvanica ed una ipoestesia tattile dolorifica e termica: frequenti poi sono le deformità anatomiche come già si è notato. Secondo le osservazioni di Cagiati, l'aumento di volume è dovuto principalmente ai tessuti connettivi in senso lato. Vi sono però casi nei quali l'anomalia di sviluppo riguarda anche alcune formazioni ectodermiche, per es. le glandole sebacee ed i peli (Friedreich), le glandole sebacee e le sudorifere (Kiwull), la glandola mammaria (Cusson) (citati da Forlì).

Questi fatti escludono in modo evidente che si tratti di ipertrofie (iperplasie) nel senso che si dà in patologia a tali espressioni: sono macrosomie parziali secondarie ad una anomalia di sviluppo embrionale. Ciò si può affermare pur mancando di ogni conoscenza sulle cause.

La nostra osservazione dimostra che tali anomalie si possono verificare anche nell'encefalo: le encefalomegalie parziali appartengono evidentemente allo stesso gruppo di anomalie di sviluppo del quale fanno parte le cheiromegalie, le macrodattilie, ecc.

Come si è detto per queste macrosomie parziali, così anche le encefalomegalie parziali si manifestano nella prima età o anche durante l'accrescimento pubere, dando i sintomi di compressione endocranica in rapporto alle condizioni dell'ambiente nel quale avviene l'accrescimento abnorme. Potranno determinare aumento del volume del cranio come nell'idrocefalo, quando si manifestano nel primo anno di vita o anche più tardi in bambini rachitici.

È più che verosimile che sulla base di tali anomalie di sviluppo si possa talora impiantare una gliomatosi diffusa con tutti i caratteri di un processo neoplastico; caratteri i quali, come abbiamo dimostrato, mancano tutt'affatto nelle encefalomegalie parziali pure. Nello stesso modo attorno a residui spostati (ectopici) di epitelio ependimario o a piccole formazioni cistiche epiteliali, si possono sviluppare i comuni gliomi, nei quali è possibile riconoscere, malgrado lo sviluppo infiltrativo a limiti indistinti, un centro di accrescimento rappresentante la matrice degli elementi onde la massa del neoplasma è costituita. La qual cosa non si verifica nelle gliomatosi diffuse, dove spesso l'infiltrazione neoplastica è quasi uniforme o presenta nelle sue varie parti così piccole differenze che non si riesce a distinguere con sicurezza la localizzazione originaria del tumore.

II). — Gliomatosi del ponte e del bulbo.

Come appendice al caso di A. Bignami, credo utile pubblicare alcuni casi che devo alla cortesia del prof. Nazari, il quale ne ha eseguito le autopsie nell'Ospedale di S. Spirito.

1) A. A., di anni 27, soldato nell'81° reggimento fanteria. Genitori viventi e sani. Ammogliato con prole sana. La moglie non ha avuto aborti. Ha lavorato a lungo nei trafori delle Ferrovie dell'Alta Italia e poi in quelli della direttissima Roma-Napoli.

Dopo pochi giorni di vita militare cominciò ad accusare debolezza, e cefalea che si ripeteva ad intervalli varii. Riceverato nell'Ospedale Militare di Riserva di Velletri il 15 gennaio 1916 presentava: vomito e cefalea intensa. Stato anemico grave. Negativo l'esame degli organi interni, l'esame delle urine, la R. W.; negativo l'esame delle feci per l'anchilostoma. Durante la degenza, la cefalea divenne sempre più intensa, lo-

calizzata specialmente alla metà D. del capo Comparvero disturbi della deglutizione e dell'articolazione delle parole. Si manifestò diplopia e progressivo ottundimento del sensorio. Fu veduto in consulto dal prof Marchiafava che pensò ad un tumore del ponte. Negli ultimi giorni il p. presentò sonnolenza, polso raro, respiro stertoroso, abolizione dei riflessi tendinei; la sera del 18 aprile cadde in coma e morì nella notte successiva.

Autopsia parziale. — Cervello: gli emisferi cerebrali si presentano di aspetto normale. All'esame della base del cervello si nota un ingrandimento notevole della metà D. del ponte.

Esame delle sezioni colorate col Weigert-Pal. — Nelle sezioni fatte attraverso la parte caudale della protuberanza, l'alterazione ha forma di un nodulo a limiti netti, che si trova nella cuffia del ponte, e fa parte del pavimento del IV ventricolo, nel quale fa sporgenza. Tale nodulo ha forma ovalare con l'asse maggiore diretto trasver-

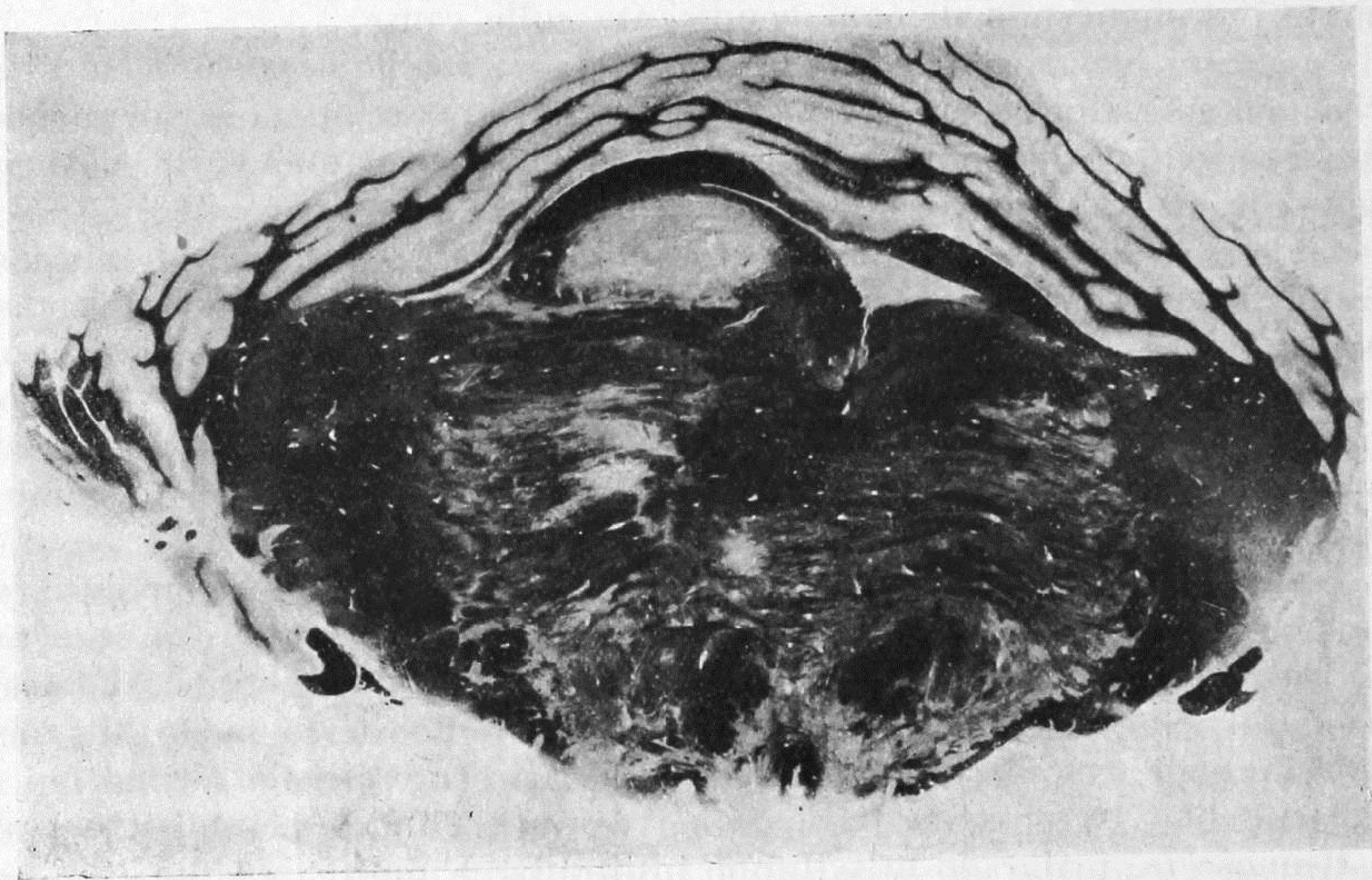


FIG. 3.

salmente, lungo circa cm. 1,3; in essa non si riconoscono fibre nervose, i vasi sono numerosi, e nella parte centrale si trovano zone di emorragia e necrosi. Tale nodulo distrugge il lemnisco mediale (fig. 3).

È solo nella metà frontale della protuberanza (a livello delle fibre del nervo IV) che appare netto l'ingrandimento di tutta la metà D. del ponte; la zona di tumore su descritta si è rimpiccolita e viene a trovarsi al di sotto del peduncolo cerebellare superiore, tra questo e il lemnisco mediale che è distrutto quasi completamente: solo uno strato delle fibre più ventrali è conservato. A forte ingrandimento si riconoscono numerose fibre ben conservate; non si vedono più i vasi numerosi nè le zone di emorragia e di necrosi descritte in precedenza. Il lemnisco laterale è conservato ma è notevolmente aumentato di volume e pallido per dissociazione delle sue fibre. Nella parte ventrale del ponte la metà D. è molto più voluminosa della S. e più pallida, non in modo uniforme, ma prevalentemente nella parte laterale, nella quale le fibre trasversali del ponte e le sezioni delle fibre piramidali appaiono dissociate per l'interposizione di un tessuto che non si colora con l'ematossilina ed è costituito da glia; tali alterazioni sono nette in vicinanza del rafe. A livello delle bigemine posteriori il lemnisco mediale appare spostato in basso e lateralmente dalla zona chiara, nella quale si riconoscono a piccolo ingrandimento molte fibre nervose. Nella parte ventrale del ponte l'ingrandimento della metà D. persiste, ma è meno considerevole che nelle sezioni precedenti

(fig. 4). A livello dell'incrociamento dei peduncoli cerebellari superiori, la parte laterale di questi e la formazione reticolare della cuffia appaiono sbiadite e ingrandite; la parte mediale dei peduncoli e l'incrociamento stesso appaiono di aspetto normale, come anche le bigemine anteriori. Il piede del peduncolo non presenta alterazioni. Sono stati fatti preparati in serie del bulbo, nei quali non si vedono alterazioni. Anche preparati del cervello fatti a livello del chiasma dei nervi ottici e della commessura anteriore non dimostrano alterazioni.

2) B. M., di anni 9, viene portata all'ospedale di S. Spirito il giorno 28 febbraio 1915 in stato molto grave coi segni di una tubercolosi polmonare diffusa, e vi muore il giorno 27 dello stesso mese dopo soli 6 giorni di degenza. All'autopsia si riscontrò una tubercolosi nodulare caseosa cronica con calcificazione di alcuni noduli in ambi due i polmoni, e una polmonite caseosa del lobo superiore del polmone D.; tubercolosi no-

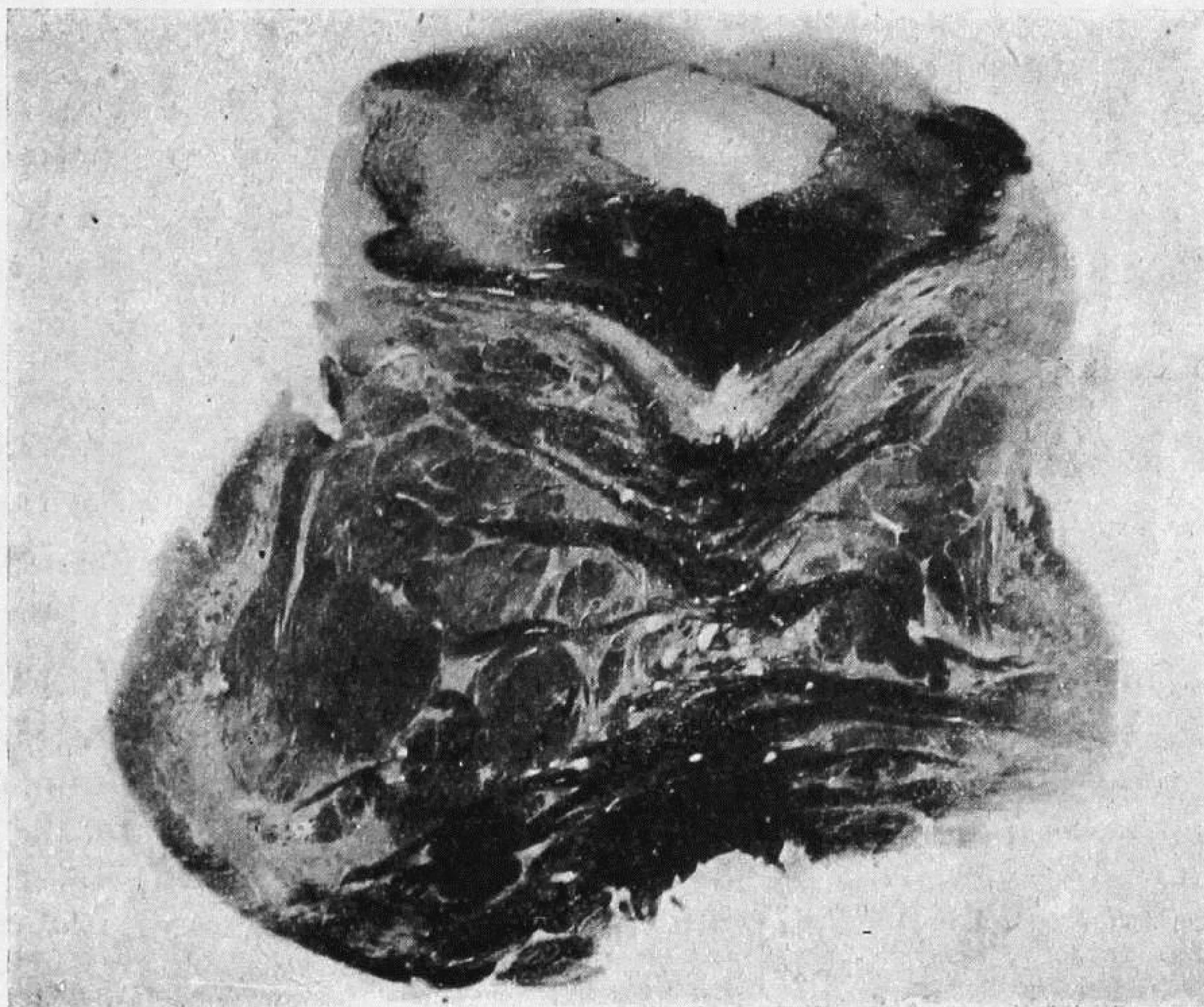


Fig. 4.

dulare cronica caseosa del fegato, della milza e dei reni. L'esame della base del cervello mette in evidenza un ingrandimento notevole della metà D. del bulbo; l'aspetto asimmetrico è specialmente dovuto dall'aumento di volume della piramide e dell'oliva di D., che sono quasi il doppio di quelle di S.

Esame delle sezioni colorate col Weigert-Pal. — Il midollo cervicale si presenta di aspetto normale. L'alterazione comincia a livello della parte bassa dell'incrociamento delle piramidi, in corrispondenza della quale il bulbo si presenta asimmetrico per un notevole aumento di volume della metà D. Tale aumento di volume è limitato alla parte anteriore (ventrale) e colpisce specialmente il corno anteriore e laterale, la metà anteriore del cordone laterale (il fascio cerebellare dorsale non è preso) e il cordone anteriore. Il fascio piramidale laterale e le fibre piramidali che si incrociano hanno aspetto normale a livello della parte bassa dell'incrociamento; invece a livello della parte media e superiore di questo, l'area occupata dal fascio piramidale D. è molto più estesa di quella corrispondente di S.; la piramide di D., oltre che essere molto più voluminosa della S. è assai pallida.

Nelle sezioni successive del bulbo, in corrispondenza dello incrociamento dei lemnischi, l'aumento di volume della metà D. è sempre più accentuato e non riguarda solo la parte ventrale del bulbo, ma si estende indietro e comprende il fascio cerebellare dorsale, il nucleo della radice discendente del trigemino e la radice stessa, che hanno un volume che è più del doppio delle formazioni corrispondenti del lato opposto. Specialmente considerevole è l'ingrossamento delle formazioni reticolari laterale e mediale: in queste regioni si ha l'impressione che esista una vera massa di tumore, a limiti in-

distinti, che fa sporgenza sulla superficie laterale del bulbo, la quale è ricca di vasi e presenta rare fibre nervose. Le fibre arciformi più mediali sono compatte egualmente dai due lati; invece le fibre arciformi laterali di D. sono dissociate e disseminate in un tessuto che non si colora con l'ematossilina. I funicoli gracile e cuneato con i nuclei rispettivi hanno aspetto normale dai due lati. Nelle sezioni più frontali, a livello delle fibre del nervo XII, l'aumento di volume della metà D. del bulbo è ancora maggiore; il nucleo della radice discendente del trigemino è gigantesco; della radice stessa si riconoscono solo alcune delle fibre più periferiche, anche esse dissociate e disseminate in un campo di estensione molte volte maggiore che a S. Compare l'oliva di D. che è pallida e ha proporzioni veramente gigantesche; persiste l'ingrandimento della piramide. I funicoli graciale e cuneato, il fascicolo longitudinale posteriore non presentano altera-

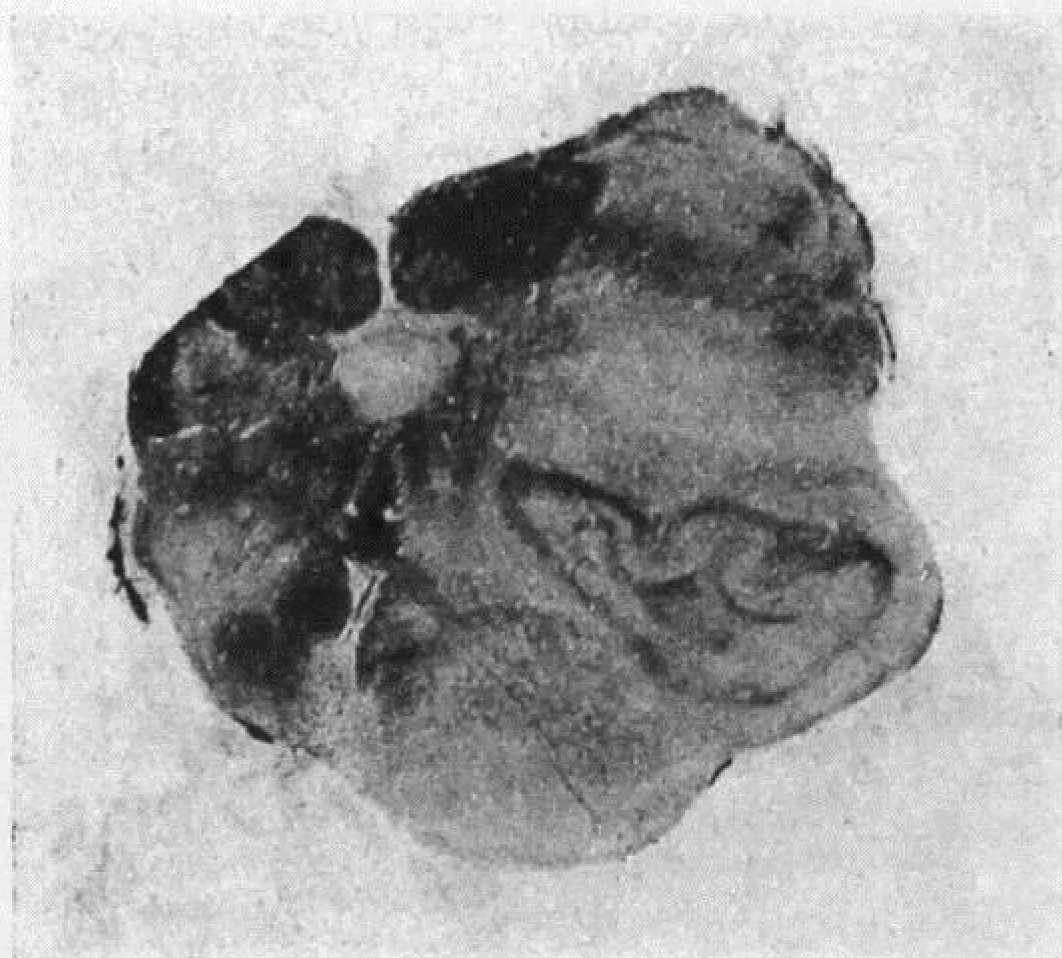


Fig. 5.

zioni. Le fibre del nervo XII appaiono dissociate. La sostanza reticolare bianca (lemnisco mediale) appare a D. di poco più grande che a S. Il contorno della metà D. del bulbo presenta una notevole sporgenza in corrispondenza dell'oliva bulbare. La metà S. normale sembra una appendice della D. enormemente ingrandita (fig. 5).

Nelle sezioni fatte al livello del ponte e dei peduncoli cerebrali non si vedono alterazioni.

Come risulta dalla descrizione dei preparati e dalle figure, si tratta di lesioni che presentano alcune analogie con quelle osservate da A. Bignami, ma anche notevoli differenze. Sono alterazioni che colpiscono il ponte o il bulbo: come nel caso di A. Bignami, le formazioni colpite appaiono ingrandite in una sola metà, la quale si presenta notevolmente aumentata di volume, donde nell'insieme l'aspetto dell'emiipertrofia. Colpisce a prima vista l'ingrandimento della metà malata, del ponte nel primo caso e del bulbo nel secondo; nel quale ultimo risalta in modo particolare il gigantesco ingrandimento dell'oliva, che a parte l'aumento di volume ha conservato il suo aspetto normale. Ma se ad un esame superficiale può sembrare che nei nostri due casi si tratti di alterazioni simili a quelle del caso di A. Bignami, non è così ad uno studio più accurato. Anzitutto a differenza di ciò che avviene nel caso di A. B. la lesione nei nostri casi non prende esattamente nè uniformemente tutta la metà delle formazioni encefaliche: così nel caso B. M. per un lungo tratto solo la parte ventrale della metà D. del bulbo è presa, la parte dorsale è sempre meno lesa, e anche dove l'alterazione è più estesa, i funicoli gracile e cuneato e il fascicolo longitudinale posteriore hanno le stesse dimensioni e si presentano di aspetto normale dai due lati.

Inoltre, se è vero in genere che le formazioni del lato malato presentano un aspetto simile a quelle del lato sano, a parte l'aumento di volume, e che

quindi l'alterazione consiste sopratutto in un ingrandimento con conservazione della struttura e della fisionomia normale, ciò non è sempre vero in tutte le sezioni nei nostri casi. Vi sono dei tratti nei quali le strutture normali sono completamente distrutte ed un tessuto nuovo le ha sostituite; questi tratti possono sfuggire ad un esame superficiale, al quale può apparire solo la emi-ipertrofia. Ma ad un esame più attento si vede ad esempio che nel caso A. A. esiste un nodulo di tumore che appare da solo nelle sezioni a livello della cuffia nella parte caudale del ponte; questo nodulo è costituito da un tessuto di glia del tutto diverso da quello normale; presenta vasi abbondanti, zone di emorragia e di necrosi; in esso non si riconoscono fibre nervose. E analogamente nel caso B. M. esiste una zona corrispondente al nucleo e alla radice discendente del trigemino nel quale le formazioni nervose sono distrutte e sostituite da un tessuto che ha i caratteri del glioma.

A me sembra che sia lo studio di queste zone che permette di dare l'interpretazione esatta dell'intero processo nei nostri due casi; nei quali si tratta di tumori, di gliomi, che si estendono sotto forma di glioma diffuso ad una metà o quasi del ponte e del bulbo, dissociando le strutture normali senza alterarne la fisionomia d'insieme in modo da dare l'aspetto dell'emiipertrofia; ma che in alcuni tratti formano dei noduli di tumore, nettamente riconoscibili come tali, per quanto di piccole dimensioni, i quali hanno l'aspetto tipico del glioma circoscritto.

Evidentemente l'interpretazione data da A. Bignami per il suo caso non può valere per i nostri due. Nel caso di A. Bignami l'aumento di volume è esattamente limitato ad una metà delle formazioni encefaliche colpite, la metà malata è uniformemente presa e sopratutto non si trovano forme patologiche di glia; l'alterazione non ha dunque nessuno dei caratteri del tumore, e quindi l'interpretazione data da A. Bignami è pienamente giustificata. I nostri due casi hanno in comune con quello di A. B. la limitazione del processo ad una metà delle formazioni del tronco del cervello; ma devono essere interpretati in modo diverso e considerati come tumori. E se ho creduto di pubblicarli insieme con quello di A. B. ciò è per la rarità di questi tumori simulanti una emiipertrofia, mentre sono relativamente frequenti i casi descritti di gliomi diffusi sopratutto del ponte che simulano un'ipertrofia di tutto il ponte.

Così nel caso di Henrich l'aumento di volume prende egualmente le due metà del ponte e nel bulbo prevalentemente la metà S.; in questa non sono più riconoscibili la piramide, l'oliva, il corpo restiforme; esiste inoltre un piccolo territorio formato da tessuto neoplastico con i caratteri del glioma circoscritto. Henrich discute le ipotesi che si possono fare sui rapporti fra glioma circoscritto e glioma diffuso; e ammette che quello sia originato da cellule di questo, del quale rappresenta semplicemente una parte differenziata in minor grado. Henrich ritiene poco verosimile che si debba considerare il glioma circoscritto come il vero tumore e il resto del tumore come glioma reattivo nel senso di Merzbacher; il quale ha descritto un sarcoma dell'emisfero cerebrale D. circondato da una estesa zona di formazione gliomatosa. Merzbacher ammette che la presenza del sarcoma abbia costituito uno stimolo che ha portato ad un eccessivo sviluppo di cellule e fibre di glia tale da costituire un tumore; e suppone nel caso in questione una speciale disposizione (congenita?) della glia a proliferare.

Sono note le discussioni che sono state fatte sulla patogenesi e sul modo

di accrescimento dei gliomi diffusi. Storch sostiene che l'accrescimento è infettante, cioè che lo stimolo di accrescimento colpisce sempre nuove cellule delle vicinanze immediate: si avrebbe quindi una trasformazione sempre ripetuta di cellule di glia normale in cellule di tumore, e così si spiegherebbe l'estendersi diffuso del tumore e il comportamento delle cellule di questo rispetto alle cellule e alle fibre nervose, con le quali conserva i rapporti che la glia normale ha con gli elementi nervosi. Questi vengono compressi dalle cellule di glia proliferate ma resistono a lungo, e ciò permette la conservazione più o meno completa dell'architettura normale delle parti colpite. Ma è noto come sopratutto per gli studi di Ribbert sia stato dimostrato che i tumori in generale crescono da un centro unico e non per trasformazione successiva dei tessuti circostanti un tessuto blastomatoso; ed è più verosimile che i gliomi non facciano eccezione alla regola generale. D'altra parte gli studi di Held hanno messo in evidenza che la neuroglia costituisce una grande rete sinciziale nella quale i nuclei di glia giaciono in parte liberi, in parte con un corpo cellulare più o meno differenziato. Stumpf ammette che i gliomi crescano estendendosi in questa rete protoplasmatica preesistente; a seconda della energia di accrescimento del tumore e delle condizioni locali, un glioma cresce o infiltrandosi diffusamente o in modo più o meno espansivo. L'importanza delle condizioni locali di architettura delle varie parti del sistema nervoso centrale è dimostrata dalla frequenza relativamente maggiore dello sviluppo diffuso dei gliomi in certe regioni, ad esempio nel ponte.

III). — Glioma multiplo del cervello.

S. Beniamino, di anni 42, contadino. Nulla di notevole nel gentilizio. Da fanciullo soffrì di infezione tifosa che durò quattro mesi. Modico bevitore e modico fumatore. Nega lues e malattie veneree. La moglie ha partorito sempre a termine e non ha mai avuto aborti. Di tre figli, il primo morì dopo pochi giorni dalla nascita, un altro alla età di 7 anni per malattia intestinale, il terzo è vivente e sano.

All'età di 30 anni contrasse febbri malariche delle quali guarì rapidamente colla chinina. Dipoi è sempre stato bene. Il 25 dicembre 1907, mentre era in campagna a spaccare la legna con un'accetta, avvertì improvvisamente debolezza dell'arto superiore D. cosicchè riusciva con difficoltà a sollevare l'accetta e dopo averla sollevata, vibrando il colpo, non colpiva più nel segno e lo strumento gli sfuggiva di mano. Smise di lavorare e quando provò a camminare si accorse di un indebolimento anche dell'arto inferiore D. che trascinava. Non ebbe vertigine nè avvertì parestesie negli arti paretici, però nella giornata fu preso da lieve cefalea localizzata prevalentemente nella metà D. del capo, che è durata fino al suo ingresso nell'Ospedale che avvenne il 14 dicembre 1907. L'emiparesi era andata lentamente alquanto migliorando. All'ingresso nell'Ospedale l'esame obbiettivo dava i seguenti risultati:

L'infermo aveva un aspetto alquanto stordito, ma, interrogato, rispondeva bene alle domande pur mostrandosi come annoiato, e di quando in quando sbadigliava.

Si notava una evidente paresi del facciale superiore e inf. di D., che si accentuava nei movimenti mimici della faccia.

Molto più manifesta era la paresi degli arti dello stesso lato, specialmente del lato superiore con notevole diminuzione della resistenza ai movimenti passivi. I riflessi erano vivaci da ambo i lati ma specialmente a D. dove era evidente il fenomeno di Babinski.

Nella deambulazione l'infermo presentava tendenza a cadere a D.

La sensibilità era normale in tutte le sue forme. Analisi chimico-microscopica delle urine: normale; 23 giorni dopo, il 27 dicembre, ripetutosi l'esame obbiettivo si notava quanto segue:

L'infermo aveva un aspetto come trasognato senza interessarsi di quanto accadeva intorno a lui. Interrogato, solo dietro insistenza rispondeva per lo più a tono con poche

parole dette con voce monotona e stanca, poi voltava altrove la testa e sbadigliava. Non faceva sforzi per ricordare le cose, e come se ciò gli costasse troppa fatica, ci rinunziava. Era disorientato riguardo al luogo ma ricordava bene come era cominciata la sua malattia. Di tanto in tanto pronunziava qualche frase priva di senso. Dall'epoca dell'ingresso l'infermo era sensibilmente peggiorato ed era anche caduto un paio di volte dal letto nonostante l'assidua sorveglianza. Oculomozione normale. Entrambi i facciali sembrano ipotonici. La chiusura forzata delle palpebre, sebbene richiesta con insistenza, veniva compiuta debolmente, specialmente a S.

La lingua protrusa appariva deviata verso D. Normali i movimenti del collo. I movimenti dell'arto sup. D. erano quasi completi ma deboli. I movimenti passivi offrivano pochissima resistenza.

Lo stesso ma in minor grado si notava nell'arto sup. di S. Ugualmente negli arti inferiori si notava paresi dell'arto di D. e debolezza dell'arto di S. Riflessi tendinei normali, vivace il rotuleo a destra. Riflessi pupillari normali. Sensibilità normale. Non atassia; solo si notava una incertezza dei movimenti. Altri esami sono resi difficili dalle condizioni psichiche dell'infermo. Durante la degenza l'infermo fu sempre completamente apirettico.

L'esame oftalmoscopico praticato il giorno 30 dicembre rivelò: papille rosee a contorni sfumati, arterie assottigliate, vene turgide, tortuose. Lieve edema peripapillare.

La puntura lombare diede esito a liquido cefalo-rachidiano limpido sotto pressione aumentata, senza null'altro di anormale.

Il giorno 7 gennaio l'infermo era notevolmente peggiorato. Rispondeva appena alle domande, non chiedeva nulla e giaceva immobile nel letto completamente estraneo a quanto lo circondava, perdendo le urine nel letto. Il giorno 12 gennaio l'infermo si presentava come immerso in un sonno profondo con respiro perfettamente calmo e regolare. Chiamato forte e ripetutamente apriva lentamente gli occhi a metà lasciando poi ricadere le palpebre. Era completamente incosciente. Successe risoluzione completa degli arti, il respiro divenne stertoroso, interrotto, talora da forti singhiozzi. Il polso era ritmico con una frequenza di 74. La temperatura salì a 37°,9-38° e si mantenne tale fino alla morte che avvenne alle ore 6 del giorno 13 gennaio, 40 giorni dopo l'ingresso nell'Ospedale, 50 dall'inizio della malattia.

Diagnosi anatomo-patologica. — Lievissima endoarterite ateromatosa (degenerazione limitata all'intima). Congestione polmonare con noduli circoscritti di bronco-polmonite. Enorme tensione della dura madre. Superficie cerebrale asciutta. Focolaio di rammollimento emorragico di aspetto quasi cistico in corrispondenza della sostanza corticale di una circonvoluzione del lobo frontale D. I nuclei della base di S. appaiono aumentati di volume notevolmente e di aspetto sbiadito, non netto.

Esame delle sezioni vertico-trasversale colorate con Weigert-Pal. — Le sezioni dei lobi frontali fatte avanti al ginocchio del corpo calloso non mettono in evidenza alcuna alterazione. Nelle sezioni fatte attraverso il ginocchio del corpo calloso e l'estremo anteriore del nucleo caudato e lenticolare e della capsula interna, l'emisfero S. si presenta più voluminoso del D. La sostanza bianca del centro ovale S., immediatamente al di sotto delle fibre arcuate (fibre ad U) non presenta l'aspetto normale; per un'area irregolarmente rotondeggiante del diametro di circa 2 cm. si presenta notevolmente sbiadita: l'esame microscopico dimostra che in questa zona le guaine midollari colorate con l'ematossilina sono rare, presentano frequenti varicosità, e sono intramezzate da un tessuto abbondante che non prende l'ematossilina. Tale zona alterata non ha limiti netti nè verso la sostanza bianca propria delle circonvoluzioni e le fibre arcuate, nè verso la capsula interna e i nuclei della base; tutte queste formazioni si presentano di aspetto normale. Il ginocchio del corpo calloso nella metà S. ha uno spessore leggermente maggiore che nella metà D.; la metà ispessita è sbiadita, e le fibre nervose sono dissociate per aumento del tessuto interposto che non si colora con l'ematossilina.

Nelle sezioni corrispondenti fatte nell'emisfero D., la prima circonvoluzione frontale è distrutta per la presenza di un nodulo neoplastico che ha limiti netti, nel quale si vedono numerose emorragie e zone di necrosi e non si riconoscono fibre nervose. Tale nodulo ha forma ovalare con l'asse maggiore verticale e sostituisce la sostanza bianca propria della prima circonvoluzione frontale. Nelle sezioni più anteriori il nodulo di tumore sostituisce anche la sostanza grigia della superficie esterna della circonvoluzione e viene a trovarsi subito sotto la pia madre (che non è infiltrata); mentre è conservata la sostanza grigia della circonvoluzione corrispondente al primo solco frontale e alla scissura interemisferica. Nelle sezioni successive il nodulo, pure aumentando di volume,

si limita ad occupare la sostanza bianca propria della circonvoluzione e non invade la sostanza grigia.

Nelle altre sezioni dell'emisfero D. non si notano più alterazioni; invece nelle sezioni successive fatte nell'emisfero S. si vede a poco a poco scomparire la zona chiara descritta nel centro ovale delle sezioni più anteriori; così nelle sezioni fatte attraverso il tuber cinereum (V. di Dejerine) le fibre della corona raggiata, il fascio occipito-frontale sono ben conservati; anche il putamen ha aspetto normale. Invece il globus pallidus e il segmento anteriore della capsula interna non sono più riconoscibili perchè sostituiti da una massa di tumore che fa sporgenza nel ventricolo laterale; in questo tessuto neoformato le fibre nervose sono rare; si vede qualche emorragia. Anche il segmento anteriore del talamo non è riconoscibile. Della capsula interna si vedono solo alcune fibre più esterne, al limite col centro ovale. Nelle sezioni in serie, man mano che si procede posteriormente, la zona alterata diviene meno scolorata; si vedono fibre nervose sempre più numerose; compare l'ansa lenticolare e il pilastro posteriore del fornice; si riconoscono i vari segmenti che formano il nucleo lenticolare. La capsula esterna, l'antimuro, la capsula estrema non presentano alterazioni.

Nelle sezioni fatte attraverso i peduncoli cerebrali e il ponte si vedono delle piccole emorragie disseminate irregolarmente, più numerose nella parte dorsale che nella ventrale: non si vede traccia di tumore.

I preparati fatti del bulbo e del midollo spinale (cervicale, dorsale, lombare) non mettono in evidenza nessuna alterazione; non si vedono degenerazioni secondarie.

Le sezioni colorate con ematossilina-eosina fatte da frammenti prelevati da varie parti del tumore, dimostrano che questo è costituito da un reticolo di fibre di glia nel quale sono disseminati nuclei di astrociti di varia forma e grandezza. Sono numerosi gli astrociti giganti con nucleo polimorfo o con molti nuclei (Monstragliazellen di Nissl).

Si tratta di un caso di glioma multiplo del cervello: il tumore dell'emisfero D. ha la forma di un nodulo circoscritto a limiti netti del lobo frontale; nell'emisfero sin. esiste un glioma diffuso ad accrescimento infiltrativo, a limiti indistinti, dei nuclei della base. La struttura istologica dei due tumori è la stessa; in ambedue si tratta di un glioma molle, ricco di cellule. Nel nodulo circoscritto si trovano numerose emorragie.

I gliomi multipli sono rari: secondo Borst (1902) non sono mai stati sicuramente osservati, per lo meno in quanto si tratta di tumori sicuramente originati dalla glia. Stroebe nel suo classico lavoro sui gliomi ricorda solo un caso nel quale esisteva un piccolo nodulo accanto al timore principale; nodulo che egli considera come metastatico.

Tooth, su 127 gliomi, riporta un caso di glioma multiplo dei due lobi frontali; Froehlich ha trovato in un caso tre gliomi dell'emisfero cerebrale S.; Greenfield descrive un caso di gliomi multipli del tronco del cervello e del midollo spinale. Globus e Strauss, su 16 casi di spongioblastoma multiforme, in sei casi trovano noduli multipli di tumore che considerano come dovuti a molteplicità di centri di accrescimento e non come metastasi. Bailey e Cushing, su 414 gliomi, descrivono due soli tumori doppi: 1) un pinealoma e un glioma del chiasma ottico; 2) un pinealoma e un medullo-epitelioma. Roger e Albert-Cremieux riferiscono di un caso nel quale focolai multipli di rammollimento del cervello frontale S., nel nucleo lenticolare S., nel tronco del cervello, all'esame microscopico si dimostrarono essere gliomi multipli. Hosoi descrive un cervello nel quale esistevano tre tumori: due piccoli, uno dietro il rostrum del corpo calloso, e l'altro della parte laterale del putamen S. e della capsula esterna; il terzo, più esteso, prendeva la corteccia dell'area motoria S. e si estendeva nel lobo parietale S., determinando un aumento di volume dell'emisfero S. I tre tumori avevano la struttura dell'astrocitoma fibrillare. Hosoi riferisce che su 23 casi di gliomi osservati nell'Albany Hopital, uno solo era multiplo.

Landau descrive un caso di tumore doppio dell'emisfero D.; l'uno della corteccia del lobo frontale e l'altro del talamo ottico, a sviluppo infiltrativo, con conservazione dell'architettura delle parti colpite e di molti cilindrassi nella massa del tumore: e sostiene l'origine multicentrica dei gliomi diffusi a differenza dei gliomi circoscritti.

La maggior parte degli AA. successivi considera come dovuta a molteplicità di centri di accrescimento la presenza di gliomi multipli nello stesso cervello.

Sono interessanti a questo proposito alcuni casi nei quali è stato fatto un esame sistematico della neuroglia in tutto il sistema nervoso centrale. Ad es. il caso di Schwartz e Klauer di glioma bilaterale dei lobi frontali e del corpo calloso, nel quale gli AA. hanno dimostrata una proliferazione diffusa atipica di tutta la glia del cervello, cervelletto, ecc. con conservazione perfetta della struttura generale. Le cellule di glia si trovano disseminati in tutti i preparati esaminati, sia aggruppate a formare piccoli noduli di tumore, sia isolate a distanza anche notevole l'una dall'altra. Gli AA. negano che queste cellule disseminate in tutto il cervello possano derivare dai grossi focolai di tumori dei lobi frontali: tale origine non spiegherebbe l'uniformità dell'alterazione in territorii così estesi e così lontani, come il cervelletto e il bulbo. Essi sostengono che si tratta di una proliferazione blastomatosa sistemica diffusa di tutta la glia; e spiegano l'accumulo massivo del tumore nei lobi frontali o con una maggiore disposizione locale o con una differenza nel tempo dell'inizio.

In un caso di neurofibromatosi centrale (dell'oculomotore di S., bilaterale dell'acustico, delle radici posteriori del midollo spinale), Bielchowsky e Henneberg hanno descritto in tutto il cervello dei piccoli accumuli di cellule originate sicuramente dalla glia, di varie dimensioni, i più piccoli costituiti da poche cellule o anche da una sola grossa cellula: di solito non si riconoscono limiti netti fra le cellule, come se i nuclei fossero inclusi in un sincizio protoplasmatico. Gli AA. sostengono che si tratti da una malformazione congenita sulla quale si sono impiantati i tumori. Anche Veidengammer, Ceni, Angyán, che hanno descritto casi di neoformazioni gliomatose diffuse dei due emisferi, sostengono che non si tratta di tumori originati in una determinata zona del cervello e cresciuti progressivamente infiltrando, ma di una proliferazione blastomatosa di cellule di glia che si inizia contemporaneamente in molti punti. Così nel caso di Angyán esisteva un nodulo di tumore a limiti indistinti grande quanto un uovo di gallina nel giro postcentrale S.; tre noduli più piccoli nella sostanza bianca vicina ed un altro nel giro post-centrale D. Oltre a questi noduli, esistevano numerosi focolai microscopici di tumore nella sostanza bianca dei lobi frontali e parietali dei due lati.

Von Monakow, in una conferenza a Zurigo, sostiene l'importanza che possono avere le disgenesie del tessuto ectodermico nello sviluppo dei tumori cerebrali e specialmente dei gliomi: alterazioni dell'« essaimage » normale dei gliociti può portare a « embarrement » di gruppi di cellule che non possono più prendere parte alla formazione del normale scheletro nevroglico e rimangono, senza differenziarsi ulteriormente, inglobati entro i sistemi più maturi. Tali gruppi cellulari possono più tardi in condizioni favorevoli riprendere a proliferare; e la proliferazione non si fa nell'ordine normale, ma nel senso del tumore.

Questi casi dimostrano che esiste in tutto il cervello una disposizione anatomica diffusa (« anlage ») molto verosimilmente congenita, allo sviluppo del tumore; sulla quale ad un certo momento, per cause sconosciute (importanza dei traumi?) si sviluppa un tumore. Il fatto che queste alterazioni della glia si trovano diffuse in gran parte del sistema nervoso centrale può spiegare l'insorgenza simultanea in varie parti di tumori fra i quali non esistono connessioni.

Ricorderò infine che l'origine pluricentrica è stata recentemente ammessa anche per tumori che non appartengono al sistema nervoso centrale. Così Kaufmann, Goldzieher e altri sostengono la molteplicità dei centri di accrescimento del cancro primitivo nodulare del fegato; e Oberndorfer recentemente di quello che egli chiama « cancro alveolare » del polmone per distinguerlo dai comuni cancri del polmone originati dall'epitelio bronchiale. Questi così detti cancri alveolari sono i più rari fra i tumori del polmone e sono costituiti di piccoli noduli multipli disseminati.

RIASSUNTO.

L'A. pubblica uno scritto postumo di A. Bignami nel quale è descritto un caso di cosidetta emiipertrofia del ponte e del bulbo, che A. Bignami considera come un esempio di encefalomegalia gliosa parziale, paragonandolo allo sviluppo eccessivo di un arto o di un segmento di arto (macrosomia parziale).

F. Bignami descrive un caso di gliomatosi del ponte ed uno del bulbo, mettendo in evidenza le analogie e le differenze che esistono fra questi e il caso di A. Bignami.

Infine F. Bignami descrive un caso di glioma multiplo del cervello.

BIBLIOGRAFIA.

1. Angyán. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. VIII, 1912.
2 Bailey u. Cushing. *Gewebs-Verschiedenheit der Hirngliome.* Jena, 1930.
3. Bielchowsky u. Henneberg. *Libro en honor de Ramon y Cajal.* I, 505, Madrid, 1922.
4. Borst. *Die Lehre von den Geschwülsten.* Wiesbaden, 1902.
5. Ceni. Arch. f. Psych. u. Nervenkr., 31, 809, 1899
6. Froehlich. Deutsche Med. Woch., 951, 1915.
7. Globus and Strauss. Arch. of Neur. and Psych., XIV, 139, 1915.
8. Greenfield. Brain, XLII, 29, 1919.
9. Held. Cit. da Henrich.
10 Henrich. Frankf. Zschr. f. Pathologie, XIV, 1913.
11. Hosoi. Arch. of Neurol., XXIV, 311, 1930.
12. Kaufmann. *Lehrbuch der spez. path. Anatomie.* Berlin, 1931.
13. Landau. Frankf. Zschr. f. Pathol., V, 469, 1910.
14. Merzbacher. Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., I, 285, 1910.
15. v. Monakow. *L'Encéphale,* XVI, 177, 1921.
16. Oberndorfer. Münch. Med. Woch., 688, 1933.
17. Roger et Albert-Cremieux. Gaz. Hôp., II, 1781, 1929.
18. Schwartz u. Klauer. Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., CIX, 438, 1927.
19. Storch. Virchow's Arch., CLVII, 1899.
20. Stroebe. Ziegler's Beiträge, XVIII, 1895.
21. Stumpf. Ibid., LI, 1911.
22. Tooth. Brain, XXXV, 1912.
23. Veidengammer. Rif. in *Lubarsch's Ergebnisse,* XI, 771, 1907.

IV.

SANATORIO « OSPIZIO UMBERTO I » DI ROMA
diretto dal prof. GAETANO LAURENTI

Il comportamento delle frazioni lipiniche del sangue nella cura medica della tubercolosi pleuro-polmonare

per il dott. CARLO COSTANZI, aiuto medico.

Tutti i componenti chimici dell'organismo, di aspetto untuoso, aventi la proprietà di essere insolubili nell'acqua e solubili nei cosidetti solventi dei grassi (alcool, etere solforico, etere di petrolio, cloroformio, acetone, benzolo, solfuro di carbonio) e capaci più o meno di abbassare la tensione superficiale dell'acqua, vengono ordinariamente divisi in tre grandi gruppi: cere, grassi neutri e lipoidi. Vanno sotto il nome di cere gli eteri di acidi grassi con alcool monovalenti (alcool melissico, cetilico, octadecilico, ecc.); sotto quello di grassi neutri (o gliceridi) gli eteri di acidi grassi con la glicerina; si chiamano lipoidi tutti quei composti complessi che si ottengono nell'estratto etereo di un tessuto e che non sono grassi neutri: cioè le sterine, i fosfatidi, i cerebrosidi e i solfatidi. Mathews ha aggruppato tutti questi componenti sotto la denominazione di lipine, le quali accanto agli idrati di carbonio ed alle sostanze proteiche, costituiscono le tre grandi categorie di componenti chimici dell'organismo.

I grassi, scissi nell'intestino e assorbiti a livello dei villi intestinali, passano, in parte sotto forma di grassi neutri (eteri gliceridi) e in parte sotto forma di eteri colesterinici nella circolazione sanguigna per due vie: principalmente per i vasi chiliferi e il dotto toracico, in minor quantità per la vena porta. I grassi, penetrati nella circolazione sanguigna, compiono il loro metabolismo attraverso tre fasi: lipopessia, lipodieresi e lipolisi.

Per lipopessia si intende l'arresto dei grassi negli organi, tra i quali ha importanza principale il polmone (Roger et Binet) e secondaria il fegato e di gangli linfatici. La lipodieresi consiste nella distruzione dei grassi negli organi: essa è massima nel polmone e nel fegato, i quali contengono un fermento detto lipodieresi. Per lipolisi si intende la scissione dei grassi nei tessuti, dovuta ad un fermento detto lipasi: anche questo processo è più marcato nel polmone (Roger et Binet). Le funzioni lipodieretica e lipolitica del polmone sono tanto più intense quanto maggiore è la quantità dei grassi arrestati nel polmone e migliore la ossidazione per mezzo della ventilazione polmonare. La lipodieresi del polmone sembra che consista in una semplice ossidazione dei grassi con formazione di acido carbonico e acqua e liberazione di calore: questa distruzione avviene esclusivamente nei capillari arteriosi del polmone (Roger, Binet e Verne).

Il fegato ha la funzione lipofissatrice e lipodieretica. I grassi neutri e gli eteri colesterinici vengono trattenuti dal fegato e vi subiscono una

trasformazione lenta e graduale della molecola in modo da renderla più adatta ad essere bruciata o legata ad altre lipine (fosfatidi). E precisamente, mediante idrolisi, vengono liberati dai grassi neutri e dagli eteri colesterinici gli acidi grassi i quali, essendo in gran parte saturi, vengono trasformati in acidi grassi insaturi, più facilmente ossidabili. Questa trasformazione è della massima importanza perchè spiega il meccanismo per cui il fegato può esplicare la funzione lipodieretica, consistente nella disintegrazione completa degli acidi grassi fino a formazione di acqua e di anidride carbonica in condizioni normali, e sino alla formazione dell'acido acetilacetico in condizioni patologiche. Ma la desaturazione degli acidi grassi ha anche un'altra importanza: essa permette al fegato la sintesi dei fosfatidi. Questi corpi d'altra parte formano un anello indispensabile per la combustione. Loew in particolare li considera come « delle macchine per bruciare gli acidi grassi », i quali devono entrare nella molecola dei fosfatidi per essere più facilmente ossidati. Gli eteri colesterinici che giungono al fegato, sono in parte trattenuti nelle cellule di Kupfer (Chalatow), in parte vengono scissi in colesterina libera e acidi grassi (Thannhäuser). Il fegato compie un'altra funzione importante rispetto ai grassi: quella di eliminare la colesterina libera con la bile (colesterinocolia); funzione alla quale partecipano, in via secondaria, la pelle, i reni, l'intestino crasso e le mammelle.

Nel sangue normale non si trovano tutte le specie di lipine, di cui sono provvisti gli altri tessuti dell'organismo, ma principalmente cinque frazioni: la colesterina libera; gli eteri colesterinici, i grassi neutri, i fosfatidi, e traccie indosabili e appena precisabili di altre lipine, componenti gli stromi dei globuli (Bufano). Con la denominazione di lipemia si intende l'insieme delle lipine contenute nel sangue. La colesterina libera in condizioni normali è contenuta in minima quantità nel plasma sanguigno e in maggiore quantità sia nei globuli rossi, entrando a costituire buona parte della membrana pericellulare, sia nei leucociti polinucleati, i quali ne contengono una percentuale cinque volte maggiore (Wacher e Hueck). La colesterina libera, che rappresenta una sostanza protoplasmatica, nelle diverse contingenze fisiopatologiche è poco variabile nei tessuti. Gli eteri colesterinici dei tessuti, invece, non rappresentano materiale protoplasmatico, ma materiale di deposito o di accumulo o prodotti di trasformazione regressiva (Bürger e Beumer). Infatti nelle cellule della corticale dei surreni, ricco deposito di colesterina, questa sostanza è contenuta sotto due forme: la colesterina libera, materiale protoplasmatico, che è in minore quantità; gli eteri colesterinici, materiale colesterinico mobile, che sono in quantità maggiore e variabile (Chauffard, Guy-Laroche e Grigaut). Gli eteri colesterinici del sangue sono contenuti in massima parte nel plasma, ma anche nei globuli bianchi (Kawamura e Nakanoin), specialmente nei grossi mononucleati e nei monociti di origine istiocitaria; anzi, secondo Nakanoin, nella colorazione vitale di questi elementi, sono i granuli di eteri colesterinici che fissano la sostanza colorante. Per Kawamura i monociti di origine istiocitaria aumentano di numero nelle ipercolesterinemie. Questo fatto è comprensibile sapendo che i monociti si originano dalle cellule dell'apparato reticolo-istiocitario (Ferrata), la cui importanza nel metabolismo dei grassi è oggi ben nota. Schultze in un caso di diabete grave con lipemia, trovò nella milza le cellule del

reticolo ingrossate per l'assunzione dei lipoidi (riportato da Dionisi). Anitschkow e Chalatow, alimentando il coniglio con colesterina o con cibi ricchi di colesterina, sono riusciti a produrre deposizioni di colesterina nelle cellule del reticolo e negli endoteli dei seni della milza, nelle cellule di Kupfer, nelle cellule del reticolo del midollo osseo e nelle cellule della corticale delle surrenali. Si può quindi dire che ormai è riconosciuta la proprietà degli elementi dell'apparato reticolo-istiocitario di eterificare la colesterina.

Nel sangue si trova anche, benchè in minima quantità, l'ossicolesterina, prodotto derivato dalla ossidazione parziale della colesterina in seno ai tessuti (Rondoni).

I grassi neutri del sangue si trovano sia nel plasma allo stato di emulsione, sia nei polinucleati neutrofili, dai quali forse sono inglobati per essere digeriti.

I saponi del sangue si trovano nel plasma, mentre i corpuscoli sanguigni ne sono privi. Secondo Rabbeno, in base a ricerche sperimentali, i saponi nel sangue si dissociano, esistendo allo stato di acidi grassi liberi.

I fosfatidi del sangue si trovano nel plasma e in quantità doppia nei globuli; in questi ultimi entrano a far parte della loro struttura protoplasmatica, pur non conoscendosi sotto quale stato fisico: forse allo stato colloidale (Bufano). I fosfatidi si trovano oltre che nei globuli rossi anche nei globuli bianchi, specialmente nei granulociti. Infatti era stato già affermato che le lipine fossero contenute nei granulociti in condizioni patologiche (Cesaris-Demel, Comessatti); ma ulteriormente Savini ha dimostrato la presenza di lipine nelle granulazioni dei leucociti in condizioni normali: così pure ha sostenuto Neumann. La questione della natura chimica dei granuli dei leucociti è stata recentemente ristudiata a fondo da Sehrt, il quale ha concluso che le lipine entrano certamente nella composizione dei granuli, ed essendo questi poco solubili in acetone, forse si tratta di fosfatidi. D'altra parte, siccome i fosfatidi diffusi nei protoplasmi, per il contenuto di acidi grassi insaturi, posseggono un notevole potere di autoossidazione, non è improbabile che la reazione dell'ossidasi sia dovuta, come afferma Dietrich, alle lipine contenute nei granuli dei polinuclati.

Nel digiuno si ha ipercolesterinemia, la quale è dovuta in maggior parte all'aumento degli eteri colesterinici (Terraine e Roschild). Secondo le ricerche di Giani, tale aumento è proporzionale alla perdita di peso degli animali digiunanti. Infatti dalla fisiopatologia del digiuno si sa che l'organismo, dopo avere consumato la riserva di carboidrati, brucia i grassi del sottocutaneo. I grassi neutri, che si trovano in esso, vengono sdoppiati in glicerina ed acidi grassi, e poichè questi non possono essere mobilizzati sotto forma di saponi che sono tossici per le loro proprietà emolitiche, si combinano con la colesterina e formano eteri colesterinici, che passano nel circolo sanguigno.

La colesterina libera ha un'azione antiemolitica, sia che agisca depositandosi sulla membrana pericellulare delle emazie e rendendole più resistenti (Iscavesco; Oulmont e Boidin), sia che neutralizzi nel mezzo ambiente l'azione degli agenti emolizzanti (Boidin e Flandin; Friebors). Il meccanismo di azione antiemolitica della colesterina è dovuto al suo gruppo alcoolico secondario, col quale si legano gli agenti emolizzanti. Secondo Pascucci, l'emolisi si ha quando gli agenti, avendo legata tutta la colesterina libera plasmatica,

attaccano la colesterina della membrana corpuscolare, diminuendo così la resistenza della parete alla fuoriuscita dell'emoglobina. Serono poi ammette che la colesterina riesce ad inibire l'emolisi da saponina, perchè, mentre è quasi insolubile nei grassi neutri, è invece solubile nei saponi, specialmente oleici, da cui si separa difficilmente coi comuni solventi. La mescolanza di saponi e di colesterina, fissa la saponina e le impedisce di agire ulteriormente e di aggredire i grassi neutri ed i fosfatidi contenuti nelle cellule.

L'azione antitossica della colesterina, già ammessa da Gérard e Lemoine. è ben lungi dall'essere dimostrata. Chauffard, Laroche e Grigaut infatti hanno visto che questa lipina non fissa la tossina difterica.

Gli acidi grassi ed i saponi sono fortemente emolizzanti; gli acidi grassi insaturi lo sono più di quelli saturi. Così pure tutti i composti degli acidi grassi sono più o meno emolitici: gli eteri colesterinici, che contengono un acido grasso legato all'ossidrile alcoolico della colesterina, son leggermente emolitici; lo stesso avviene per i fosfatidi.

Il potere immunitario di un siero, secondo Keller, aumenta col grado di colesterinemia. Secondo altri autori invece, le proprietà immunitarie sono in rapporto al contenuto in lipasi del siero (György). Per altri ancora (Surànyi, Rubner) le lipine hanno azione sui processi immunitari in via indiretta, influenzando la fagocitosi.

La colesterinemia totale si comporta in modo diverso nella tubercolosi polmonare: sarebbe normale nelle forme lievi e afebbrili, mentre diminuirebbe nelle forme a decorso grave e febbrile (Chauffard e Richet; Bachmeister und Hennes; Rosenthal und Patrzech). Tale opinione non è condivisa da Jullien e Martin-Rosset, i quali sostengono che non esiste alcun rapporto tra la colesterinemia e la forma anatomo-clinica della tubercolosi polmonare. Ricerche più recenti di AA. americani (Sweany, Weathers and L. Mc. Cluskey) hanno portato a conclusioni che confermano pienamente i lavori di Bachmeister und Hennes e sopratutto quelli di Weltmann, il quale ha dimostrato che la colesterinemia diminuisce nelle forme essudative della tubercolosi polmonare. I predetti autori americani seguendo il comportamento del tasso colesterinemico durante il decorso di varie forme di tubercolosi polmonare, con esito in miglioramento od in peggioramento, sono venuti alla conclusione che la colesterinemia è in stretto rapporto con le forze difensive dell'organismo; essa perciò acquista un valore prognostico importante. L'aumento della colesterinemia è stato riscontrato nelle forme fibrose croniche e nei casi trattati con pneumotorace a decorso favorevole (Mainini); invece nelle forme evolutive, con febbre e dimagramento, il tasso colesterinemico è abbassato.

Riguardo al comportamento delle singole frazioni lipiniche durante il decorso della tubercolosi polmonare, le ricerche dei vari autori non sono giunte sempre a risultati concordi. Dennestedt e Rumpf hanno trovato ordinariamente scarso contenuto di grassi neutri e di acidi grassi nel sangue; Erben, d'altra parte, ha riscontrato aumento di queste lipine nei casi gravi. Muggia, pure, in forme gravi, ha riscontrato notevole aumento degli acidi grassi totali del sangue; tale dato è stato confermato da Bing e Heckescher in diverse malattie acute dei polmoni, spiegandone il meccanismo con la deficiente ossigenazione e quindi con la diminuita combustione dei grassi. Secondo le ricerche di Eisler e Laub, e di Neilson e Wheelon nei casi gravi

la colesterina libera è aumentata, mentre diminuiscono gli eteri colesterinici. Sweany inoltre è venuto a queste conclusioni:

1) l'aumento del rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera esiste nei casi favorevoli, mentre la sua diminuzione indica spesso un aggravamento;

2) la concentrazione degli eteri colesterinici, in periodo terminale, scende alla metà del valore normale;

3) la tubercolosi fibrosa guaribile si accompagna in genere ad aumento degli eteri colesterinici. Tattoni invece ha trovato nelle forme gravi diminuzione tanto della colesterina libera quanto di quella eterificata. Per quanto riguarda i fosfatidi, Henning ha trovato valori pressochè normali, mentre Calmette ammette un aumento della fosfatidemia nella tbc. polmonare.

Il comportamento del quadro lipemico nella tubercolosi polmonare, è stato diversamente interpretato. Muggia afferma che, nelle forme gravi, l'aumento degli acidi grassi del sangue è da riferire al concorso di più fattori: aumento della mobilizzazione dei grassi corporei per legare le tossine batteriche; diminuzione del potere lipolitico del polmone malato; passaggio aumentato di lipine nel circolo per distruzione dei tessuti; diminuzione dei processi ossidativi di tutto l'organismo per deficienza di ossigeno da alterata ventilazione polmonare.

Basandosi sulle ricerche di Sézary, il quale ha trovato all'inizio della tbc. polmonare un aumento funzionale della surrenale (iperepinefria) seguito più tardi da uno stato ipofunzionale (ipoepinefria) sino alla sclerosi della glandola nella progressione ed aggravamento della malattia, Monceaux attribuisce il diverso comportamento del tasso colesterinemico nella tbc. polmonare alla variabile produzione endogena della colesterina da parte delle ghiandole surrenali, in dipendenza del loro stato funzionale. Lo stesso Monceaux, riconoscendo d'altra parte che i disturbi del metabolismo dei grassi nel tubercoloso sono assai complessi, dà importanza, oltre all'insufficienza surrenale già ricordata, ai seguenti fattori: insufficienza funzionale del polmone, per cui viene ad essere alterata la lipodieresi; insufficienza funzionale del fegato, con disturbo della desaturazione degli acidi grassi e della coniugazione di questi con i lipoidi (fosfatidi); insufficienza delle ossidazioni organiche. Accanto a questi fattori bisogna ricordare l'insufficienza funzionale dell'apparato reticolo-istiocitario, al quale spetta la sintesi della colesterina cogli acidi grassi, con conseguente aumento della colesterina libera e diminuzione degli eteri colesterinici nel sangue.

Da tutto quello che abbiamo esposto in precedenza appare evidente la grande importanza che è stata sempre attribuita al ricambio dei grassi nella tubercolosi pleuro-polmonare. Ma se è stato studiato abbastanza bene il comportamento di questo ricambio rispetto alla gravità della forma morbosa, alla qualità delle alterazioni anatomiche (forme essudative e produttive) e alla tendenza evolutiva del processo, non altrettanto bene è stato indagato sulle modificazioni che si possono verificare nella lipemia durante la terapia medica della tubercolosi pleuro-polmonare, per trarne qualche utile indicazione nella scelta dei diversi agenti terapeutici. Con lo scopo di riparare in parte a questa mancanza, ci siamo prefissi il compito di studiare le variazioni delle principali frazioni lipiniche del sangue nelle malate di tubercolosi pleuro-polmonare del nostro servizio (anno 1930), che venivano sottoposte a

diversi trattamenti medici, proporzionati all'entità ed al tipo evolutivo delle alterazioni anatomiche. Abbiamo studiato in special modo il quadro lipemico durante l'uso dei preparati di oro, di jodio, di tubercolina, di cloridrato di colina e durante le irradiazioni con i raggi ultra-violetti. Riportiamo brevemente le principali proprietà biologiche degli agenti terapeutici ricordati, per mettere in rilievo la loro importanza nel metabolismo dei grassi sia direttamente sia indirettamente per mezzo delle modificazioni funzionali apportate nei tessuti che più operano in questo metabolismo.

I sali metallici, massime quelli di oro, esplicano oltre all'azione focale necrotico-fibroplastica, un'azione generale sull'organismo consistente nello stimolo del tessuto reticolo-istiocitario. Questo tessuto ha tra le sue principali funzioni quella di trattenere e rielaborare tutti gli antigeni circolanti, preparando sia la difesa cellulare, sia la difesa umorale per mezzo di azioni enzimatiche, trofiche e antitossiche (Breccia). La reazione di focolaio che producono tutti i metalli, come l'oro, è dovuta, secondo Heubner, alla paralisi dei capillari sanguigni, più intensa dove minore è la resistenza dei vasi stessi; secondo Feldt e Levy, invece, la reazione è dovuta all'azione litica sui tessuti tubercolari ed a quella antitossica sui veleni bacillari. Lo jodio, a parte la sua problematica azione antimicrobica e antitossica in vivo, agisce sul terreno tubercolare stimolando la fagocitosi, aumentando l'indice opsonico e sopratutto accrescendo i consumi organici per mezzo della stimolazione dell'attività della ghiandola tiroide, in modo da rendere più completa la trasformazione dei metaboliti grassi e proteine (Breccia).

L'attino-terapia esercita azione tonica, trofica e plasmoattivatrice su ogni cellula, per cui è grande la sua importanza nella stimolazione del metabolismo basale dell'organismo. Dopo l'irradiazione si ha aumento della colesterinemia (Levy-Dorn). Secondo Hubert l'irradiazione fa variare il tasso colesterinemico, recando modificazioni funzionali nell'apparato reticolo-istiocitario.

La tubercolina, secondo Micheli, se si deve dare giusta importanza alla realtà dei fatti e lasciare da parte tutto ciò che è ipotetico e speculativo, agisce nell'organismo malato senza esercitare alcuna attività direttamente o primitivamente immunizzante, senza promuovere alcuna nuova forma di difesa (Romberg), ma in prima linea attraverso reazioni di focolaio, stimolando ed attivando nello stesso tempo il complesso delle difese specifiche e aspecifiche già messe in opera nell'organismo dall'infezione tubercolare. Pertanto la tubercolinoterapia ha il compito di provocare e mantenere nei tessuti del tubercoloso un'attiva ed efficace attitudine alla reazione istiogena (Gamna).

Il cloridrato di colina è stato preconizzato da Carles e Leuret ed usato con buoni risultati (25 % di guarigioni cliniche) nella tubercolosi. Questo medicamento, secondo gli autori, ristabilisce l'equilibrio del rapporto glicemia-colesterinemia, facendo elevare il tasso della colesterina nel sangue. Il beneficio del trattamento si manifesta clinicamente con la diminuzione della temperatura, il ritorno dell'appetito, l'accrescimento del peso corporeo, la diminuzione della sudorazione e la sensazione subiettiva di euforia. Cosicchè per gli AA. il medicamento tende a rendere il terreno refrattario allo sviluppo della tubercolosi

Nella esecuzione del nostro lavoro ci siamo serviti del micrometodo di Bang con le numerose modificazioni apportate da Condorelli e con tutti gli

accorgimenti di tecnica consigliati da Bufano. È da rilevare l'importanza dell'applicazione delle perfezioni introdotte da questi AA. italiani nella micro-determinazione dei grassi e delle lipine nel sangue, che hanno reso il metodo di vasto uso nelle ricerche cliniche e biologiche. Certamente questo micrometodo, come tutti gli altri, è assai delicato nella sua esecuzione, ma il migliore risultato è dato dalla tecnica perfetta e dalla grande esattezza nella ricerca. Per conto nostro abbiamo cercato di evitare il maggior numero di errori, sempre facili nelle micro-determinazioni, facendo il controllo delle ricerche ad ogni seduta di lavoro. Il prelevamento del sangue nelle nostre malate è stato fatto in tre tempi diversi: prima di iniziare la cura medica, nel mezzo della cura e dopo una settimana della sua fine. Per ogni specie di agente terapeutico usato, abbiamo fatto la micro-determinazione su tre malate scelte tra tutte quelle che eseguivano lo stesso trattamento. La scelta è caduta di proposito su soggetti con stato di nutrizione buono, con lesioni pleuropolmonari di media gravità e di tendenza evolutiva piuttosto benigna: ossia abbiamo cercato di scegliere malate in condizioni organiche da poter reagire al trattamento medico, in modo da accertare le modificazioni da questo apportate nelle frazioni delle lipine nel sangue.

Prima di iniziare il nostro lavoro sulle malate, abbiamo eseguito un certo numero di micro-determinazioni di controllo su soggetti sani, per essere certi che le nostre condizioni sperimentali non ci fornissero risultati diversi da quelli ottenuti dagli altri AA. Ed infatti abbiamo riscontrato che i valori da noi avuti per le singole frazioni lipiniche del sangue rientravano nelle varazioni normali, come è stabilito dalla seguente tabella che riportiamo dai lavori di Bufano.

Lipemia normale: colesterina libera gr. 0,80-0,90 ‰; eteri colesterinici gr. 1,60-1,80 ‰ (sino a 5 ‰); fosfatidi gr. 2,50-2,80 ‰ (con variazioni da 0,28 a 6 ‰); grassi neutri gr. 0,70 ‰; saponi gr. 0,50 ‰.

I risultati delle nostre ricerche sono stati riuniti nelle tabelle che seguono, per facilitarne la consultazione. I singoli valori sono stati raggruppati in serie, secondo il trattamento medico al quale erano state sottoposte le malate.

PRIMA SERIE DI RICERCHE.

Trattamento con preparati di oro.

NOME DELLA MALATA	Flavia G.			Anna T.			Elvira C.		
Prelevamento di sangue	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
Colesterina libera ‰	1,415	0,987	0,612	1,205	0,839	0,583	1,335	1,083	0,821
Eteri colesterinici ‰	1,805	2,202	2,838	2,010	2,374	2,846	1,451	1,829	2,540
Fosfatidi . . . . ‰	2,105	2,347	2,638	1,834	1,925	2,175	1,987	2,365	2,527
Grassi neutri . . ‰	1,098	0,825	1,211	1,268	0,287	1,304	1,173	0,862	1,203
Saponi liberi . . ‰	1,374	0,938	0,854	1,875	1,265	0,905	1,078	0,784	0,673

Durante il trattamento coi preparati di oro abbiamo riscontrato nel sangue delle nostre malate una diminuzione progressiva del valore della colesterina libera, meno accentuata nel terzo prelèvamento di sangue, eseguito dopo una settimana dalla fine del trattamento. Gli eteri colesterinici sono andati progressivamente aumentando, special-

mente nel terzo prelevamento di sangue. I fosfatidi pure sono progressivamente aumentati, ma di più nell'ultimo prelevamento. I grassi neutri, mentre sono diminuiti nel secondo prelevamento di sangue, eseguito nel mezzo della cura, sono riaumentati nel terzo prelevamento per raggiungere un valore superiore a quello ottenuto nel primo prelevamento, eseguito prima di iniziare la terapia. I saponi del sangue, dall'inizio alla fine della cura, sono andati progressivamente diminuendo, seguendo così un comportamento uguale a quello della colesterina libera, ma inverso a quello degli eteri colesterinici. Cosicchè il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera, sotto l'influenza del trattamento coi preparati d'oro, è andato sempre più aumentando. Tale comportamento forse è attribuibile alla stimolazione che i sali d'oro producono sull'apparato reticolo-istiocitario, al quale spetta la sintesi della colesterina libera con gli acidi grassi. Se a ciò si aggiunge l'aumento progressivo riscontrato a carico dei fosfatidi, i quali per il contenuto di acidi grassi insaturi posseggono un notevole potere di autoossidazione, facilmente si spiega la diminuzione progressiva dei saponi nel sangue, i quali sono emolizzanti e tossici. Con ciò si mette in luce l'azione benefica che i preparati d'oro esercitano sul tubercoloso, purchè si trovi in condizioni da poter reagire allo stimolo del medicamento.

Seconda serie di ricerche.

Trattamento con preparati di iodio.

Nome della malata	Antonia C.			Fidalma C.			Palmira P.		
Prelevamento di sangue	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
Colesterina libera ‰	1,387	0,857	0,589	1,102	1,020	0,612	1,143	0,938	0,775
Eteri colesterinici ‰	1,587	3,250	2,946	2,266	3,853	3,174	2,040	2,946	2,568
Fosfatidi . . . . . ‰	2,007	2,590	3,433	1,423	1,077	2,136	3,044	3,368	3,822
Grassi neutri . . ‰	1,306	0,775	1,061	1,183	0,734	0,897	1,469	0,897	1,020
Saponi liberi . . ‰	1,230	0,715	0,850	1,163	0,533	0,745	1,022	0,605	0,779

Durante il trattamento coi preparati di jodio le modificazioni avvenute nella lipemia non sono state abbastanza costanti. La colesterina libera ha subito una diminuzione progressiva più accentuata nel terzo prelevamento di sangue. Gli eteri colesterinici non hanno dimostrato una variazione uniforme: sono aumentati nel secondo prelevamento di sangue, mentre nel terzo sono diminuiti rispetto al valore precedente, pur mantenendosi ad una cifra superiore a quella del primo prelevamento. I fosfatidi hanno invece dimostrato un progressivo aumento dal primo al terzo prelevamento di sangue. I grassi neutri, diminuiti nel mezzo del trattamento, sono riaumentati dopo la fine di esso, senza raggiungere il valore riscontrato prima di iniziare la terapia. I saponi sono diminuiti nel secondo prelevamento di sangue, per riaumentare nel terzo. Il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera, ha subito nel secondo prelevamento di sangue un aumento che però non si è mantenuto di grado elevato, perchè già dopo una settimana dalla fine del trattamento ha cominciato a diminuire. Perciò si può dire che i preparati di iodio, che in un primo tempo riescono a influenzare in modo benefico il ricambio dei grassi, in secondo tempo non conservano tale azione. La spiegazione di questo fatto può essere duplice: o l'organismo si assuefà, dopo un certo periodo di trattamento, all'azione dello iodio specialmente per mezzo dell'attività della ghiandola tiroide, oppure il medicamento, provocando le ben note reazioni di focolaio, altera in secondo tempo la capacità reattiva dei tessuti, che è indispensabile per il mantenimento delle modificazioni già apportate nel ricambio dei grassi.

Con la tubercolinoterapia il comportamento delle frazioni lipiniche nel sangue è stato abbastanza uniforme. La colesterina libera è andata progressivamente diminuendo. Gli eteri colesterinici sono andati aumentando dall'inizio al termine della cura, raggiungendo però relativamente una maggiore elevazione nel terzo prelevamento di sangue. I fosfatidi hanno pure subito l'aumento progressivo nei tre tempi successivi di ricerca.

TERZA SERIE DI RICERCHE.

Trattamento con preparati di tubercolina.

NOME DELLA MALATA	Augusta P.			Maria C.			Pasqualina F.		
Prelevamento di sangue	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
Colesterina libera ‰	1,551	1,254	0,931	1,265	0,972	0,658	0,897	0,715	0,589
Eteri colesterinici ‰	1,320	1,735	2,429	1,607	2,175	2,750	2,253	2,551	2,820
Fosfatidi . . . . . ‰	2,036	2,185	2,396	1,405	1,711,	1,935	1,872	1,938	2,275
Grassi neutri . . ‰	1,172	0,978	0,715	1,510	1,329	0,989	0,839	0,795	0,678
Saponi liberi . . ‰	0,857	0,671	0,587	1,102	0,832	0,761	1,208	0,976	0,817

I grassi neutri sono diminuiti sempre più, specialmente nell'ultimo prelevamento di sangue. I saponi sono pure diminuiti in maniera progressiva, benchè in minor grado nell'ultimo esame. Facendo il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera, appare evidente come il suo valore sia andato aumentando specialmente nell'ultimo prelevamento di sangue. Questi dati confermano l'importanza attribuita alla tubercolinoterapia « nel mantenimento della attitudine alla reazione istiocitaria dei tessuti del tubercoloso, efficace per le difese specifiche ed aspecifiche dell'organismo » (Micheli, Gamna). Orbene di tutti i tessuti, quello reticolo-istiocitario, che tanta importanza ha nel ricambio dei grassi, è sopratutto stimolato nella produzione di tali difese.

QUARTA SERIE DI RICERCHE.

Trattamento con preparati di cloridrato di colina.

NOME DELLA MALATA	Regina F.			Adele S.			Elena P.		
Prelevamento di sangue	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
Colesterina libera ‰	1,936	0,734	0,567	1,187	0,823	0,735	1,294	0,685	0,598
Eteri colesterinici ‰	2,342	1,587	2,492	2,881	1,623	2,982	1,992	1,615	2,138
Fosfatidi . . . . . ‰	2,240	1,734	1,876	1,985	1,635	1,743	2,625	1,938	2,115
Grassi neutri . . ‰	1,445	0,753	0,608	1,375	0,864	0,711	1,182	0,901	0,822
Saponi liberi . . ‰	1,313	1,653	0,816	1,221	1,351	0,785	1,516	1,569	0,698

Durante il trattamento con i preparati di cloridrato di colina, le variazioni delle frazioni lipiniche nel sangue non hanno seguito una netta uniformità, benchè i risultati ultimi siano stati talvolta buoni. La colesterina libera è diminuita progressivamente, ma in maniera meno accentuata nell'ultimo esame. Gli eteri colesterinici hanno subito una discreta diminuzione nel secondo prelevamento di sangue, ma sono riaumentati nettamente nel terzo prelevamento, sino a raggiungere una cifra superiore a quella iniziale. I fosfatidi, che sono diminuiti discretamente nel secondo esame, hanno subito un aumento nel terzo esame, senza raggiungere però il valore trovato prima di iniziare il trattamento. I grassi neutri hanno avuto un comportamento uniforme, perchè sono diminuiti sempre più dall'inizio al termine della cura. I saponi liberi, che nel secondo prelevamento di sangue sono aumentati leggermente, hanno subito una netta diminuzione, rispetto al valore iniziale, nella ricerca fatta dopo la fine del trattamento. Il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera è aumentato di poco nel secondo prelevamento di sangue, più nettamente nel terzo. Cosicchè si può dire che i preparati d' cloridrato di colina in primo tempo esercitano un'azione poco favorevole sul ricambio dei grassi, forse inibendo i tessuti (apparato reticolo-istiocitario) che maggior-

mente operano in questo ricambio: da ciò la diminuzione discreta degli eteri colesterinici e l'aumento leggero dei saponi liberi, riscontrati nel mezzo della cura. Però, alla fine del trattamento, quando l'organismo si è assuefatto al medicamento, l'azione stimolante ed efficace sul ricambio dei grassi si è dimostrata abbastanza netta.

Quinta serie di ricerche.

Trattamento con applicazioni di raggi ultra-violetti.

Nome della malata	Gina M.			Antonietta P.			Italia D. C.		
Prelevamento di sangue	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
Colesterina libera ‰	1,020	0,816	0,653	1,061	0,748	0,644	1,224	0,408	0,326
Eteri colesterinici ‰	2,040	2,418	3,627	1,851	2,981	3,287	1,688	2,472	2,635
Fosfatidi . . . . . ‰	2,500	2,338	3,017	1,920	1,692	1,888	1,891	1,715	2,634
Grassi neutri . . ‰	1,061	0,734	1,102	1,183	0,938	1,308	0,912	0,889	1,435
Saponi liberi . . ‰	1,022	0,848	0,537	1,387	0,938	0,816	1,435	0,722	0,653

Con il trattamento mediante applicazioni di raggi ultra-violetti, le frazioni lipiniche nel sangue hanno subito variazioni abbastanza uniformi, specialmente quelle più importanti. La colesterina libera è progressivamente diminuita nei tre successivi prelevamenti. Gli eteri colesterinici hanno subito un progressivo e notevole aumento dall'inizio alla fine del trattamento. I fosfatidi che col secondo prelevamento hanno dimostrato una lieve diminuzione, dopo la fine della cura hanno raggiunto un valore molto superiore a quello iniziale. I grassi neutri che nel secondo prelevamento di sangue sono abbastanza diminuti, nel terzo prelevamento hanno superato il valore primitivo. I saponi sono andati sempre più diminuendo, subendo però una maggiore discesa nel secondo prelevamento di sangue. Facendo il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera, appare evidente l'influenza benefica esercitata dai raggi ultra-violetti sul ricambio dei grassi, forse stimolando l'attività del tessuto reticolo-istiocitario, perchè il valore di tale rapporto subisce un aumento uniforme e progressivo dall'inizio alla fine del trattamento.

Dall'insieme dei risultati ottenuti nelle cinque serie di ricerche riferite, possiamo dedurre quanto segue:

1) il trattamento medico della tubercolosi pleuro-polmonare, fatto con preparati di oro, di jodio, di tubercolina, di cloridrato di colina e con applicazione di raggi ultra-violetti, ha prodotto in tutti i casi una modificazione del ricambio dei grassi di entità varia secondo l'agente terapeutico utilizzato;

2) di tutte le frazioni lipiniche dosate nel sangue, solo la colesterina libera ha subito una variazione abbastanza uniforme per tutti gli agenti terapeutici, diminuendo dall'inizio alla fine della cura; mentre le altre frazioni (eteri colesterinici, fosfatidi, grassi neutri, saponi) si sono modificate in modo diverso, secondo il trattamento usato;

3) il rapporto degli eteri colesterinici alla colesterina libera ha subito in tutti i casi un aumento, che è stato più o meno uniforme e più o meno intenso, secondo la terapia usata. Con i preparati di oro, di tubercolina e con le applicazioni di raggi ultravioletti, si è ottenuto una maggiore uniformità e nettezza di risultati;

4) per ciascuna serie di ricerche, facendo il confronto del comportamento riscontrato nelle singole frazioni lipiniche nel sangue, è risultato che durante il trattamento con i preparati di oro, di tubercolina e con le

applicazioni di raggi ultravioletti, le variazioni sono state più uniformi e più costanti. Difatti si è avuta una diminuzione progressiva dei valori della colesterina libera e dei saponi, mentre gli eteri colesterinici ed i fosfatidi sono andati progressivamente aumentando di valore.

Dalle precedenti deduzioni possiamo perciò concludere che durante il trattamento medico della tubercolosi pleuro-polmonare, secondo le nostre ricerche, i preparati di oro, di tubercolina e le applicazioni di raggi ultravioletti, hanno esercitato la maggiore benefica azione sul ricambio dei grassi. Tenendo conto delle proprietà biologiche di questi ultimi agenti terapeutici, possiamo desumere che la loro attività benefica probabilmente venga espletata per mezzo della stimolazione del tessuto reticolo-istiocitario, che ha massima importanza nella sintesi degli acidi grassi con la colesterina libera, e per mezzo della stimolazione della funzione epatica di sintesi dei fosfatidi, alla molecola dei quali sono legati gli acidi grassi insaturi. Cosicchè i detti agenti terapeutici esercitano una grande attività disintossicante nell'organismo, facendo diminuire il valore dei saponi (acidi grassi), i quali hanno una forte azione emolitica.

RIASSUNTO.

L'A. servendosi del micrometodo di Bang-Condorelli-Bufano, ha espletato cinque serie di ricerche su malate di tubercolosi pleuro-polmonare, studiando il comportanmento delle frazioni lipiniche nel sangue durante il trattamento con preparati di oro, di jodio, di tubercolina, di cloridrato di colina e con applicazioni di raggi ultravioletti. Dai risultati delle ricerche, ha potuto dedurre che i preparati di oro, di tubercolina, e l'applicazioni di raggi ultravioletti, esercitano la maggiore attività benefica sul ricambio dei grassi, facendo aumentare il valore degli eteri colesterinici e dei fosfatidi, e diminuire il valore dei saponi. Tale comportamento è verosimilmente attribuibile all'azione stimolo-attivatrice che gli agenti terapeutici sperimentali esercitano sull'apparato retico-istiocitario e sul fegato, spettando al prima la sintesi degli eteri colesterinici, al secondo quella dei fosfatidi.

BIBLIOGRAFIA.

ANITSCHKOW und CHAKATOW. Zbl. f. Path., 1913.
BACHMEISTER und HENNES. Deut. Med. Woch., 31, 544, 1913.
BING und HECKSCHER. Bioch. Zeit., 149, 1924.
BOIDIN et FLANDIN. Comp. r. de la Soc. de Biol., 1911.
BRECCIA. *Cura della tubercolosi degli adulti.* La clinica della tubercolosi di Neumann. U.T.E.T., 1932.
BUFANO M. *La fisiopatologia clinica e sperimentale della lipemia.* Istituto Edit. Scientifico, Milano, 1929.
BÜRGER und BEUMER. Berl. Klin. Woch., 1913, S. 112.
CALMETTE. Berl. Klin. Woch., 51, 496, 1914.
CARLES et LEURET. Ac. de Médicine, 18 février, 1930.
CESARIS-DEMEL. Virchow's Arch., 195.
CHALATOW. *Die anisotrope Verfettung in Lichte der Pathol. und Stoffw.*, Jena, Fischer, 1922.
CHAUFFARD, RICHET FILS et GRIGAUT. *La colesterinémie au cours de la tuberculose pulmonaire.* Comp. r. de la Soc. de Biol., 1911, t. 80, pag. 276.
CHAUFFARD, GUY-LAROCHE, et GRIGAUT. *Les lipoïdes en pathologie.* Rapport au XIV Congrès français de médicine, Bruxelles, mai 1920.
CAMESSATTI. Folia Haematologica, 1907.
CONDORELLI. Tecnica microchimica. Idelson, Napoli, 1931.

DENNESTEDT und RUMPF. Zeit f. Klin. Med., 58, 84, 1905.
DIETRICH. Ergeb. d. allg. Path., 1919.
DIONISI. *Anatomia patologica del sangue.* Roma, anno accademico 1925-26.
EISLER und LAUB. Wien. Klin. Woch., 26, 968, 1913.
ERBEN. Zeit. f. Heilk., 26, 245, 1905.
FERRATA. *Le emotapie.* Soc. Edit. Libraria, Milano, 1923.
FRIEBOES. Deutsche Medizinische Woch., 12, 1914.
GERARD et LEMOINE. *Travaux sur la cholestérine.* Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1912.
GIANI. *Colesterinemia.* Como, 1917.
GYÖRGY. Jahrbuch f. Kinderh., 109, 1925.
HENNING. Journ. of biol. chem., 53, 167, 1922.
HUBERT. Klinische Wochensechrift, 7, 1928.
ISCOVESCO. Comp. r. de la Soc. de Biol., 16, XII, 1911.
KAWAMURA. *Neue Beiträge zur Morphologie un Physiologie der Cholesterinsteatose.* Jena, Fischer, 1927.
KELLER. Jahrbuch f. Kinderch., 1909, 1925.
LEVY-DORN. Strahlenterapie, 22, 1927.
LOEW. Journ. f. prakt. Chem., N. Serie, t. II.
MAININI. *Pleurésies à cholestérine et tuberculose.* Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1925, p. 1534.
MATHEWS. Physiological Chemistry, 1926.
MICHELI e GAMNA. *Immunoterapia della tubercolosi polmonare,* in « La tubercolosi polmonare, ecc. ». Istituto editoriale scientifico, Milano, 1926.
MONCEAUX. *Troubles des échanges nutritifs dans la tuberculose pulmonaire.* Girault, éditeur, 1929.
NEILSON and WHEELON. Journ. of Lab. and Clin. med., 6, 487, 1921.
NEUMANN. Wien. Klin. Woch., n. 35, s. 948, 1922.
ID. Bioch. Zeit, Bd. 148, s. 524, 1924.
OULMONT et BOIDIN. Presse Médicale, 1912.
PASCUCCI. Hofmeister's Beiträge, 6, 543, 1905.
RABBENO. Boll. della Società Ital. di Biologia Sper., 2, 1927.
ROGER et BINET. *Le métabolisme des graisses; lipopexie et lipodiérèse pulmonaire.* Presse Médicale, 1922.
ROGER, BINET et VERNE. *Le processus histologique de la lipodiérèse pulmonaire.* Soc. de Biologie, mai 1923.
RONDONI. Biochimica. U.T.E.T., 1928.
ROSENTHAL und PATRZECK. Berl. Klin. Woch., 56, 793, 1919.
ROTSCHILD. Ziegler's Beiträge, 1915.
RUBNER. Klin. Woch., 1925.
SAVINI. Arch. med. belges, 74, 325, 1921.
SERHT. *Histologie und Chemie der Lipoide der weissen Blutzellen.* Leipzig, Thieme, 1927.
SERONO. XXIII Congresso di Medicina Interna, Roma, 1913.
SÉZARY. *Les glandes surrenales des tuberculeux.* C. R. de la Soc. de biologie, t. 65, p. 603, 1908.
SURÀNYI. Zeit f. Immunitätsforschung, 53, 1928.
SWEANY, WEARTERS and. L. MC. CLUSKEY. *The chemisty of the blood in tuberculosis.* Amer. Rev. of Tub., t. VII, pag. 405, 1923.
SWEANY. Am. Revue of Tuberc., 1924, t. X, p. 329.
TATTONI. Rinascenza Medica, 1926.
THANNHÄUSER. Deut. Arch. f. Klin. Med., 141, 1923.
WAECKER und HUECK. Arch. f. d. exp. Path. und. Pharmak. 74, 432, 1914.
WELTMANN. Wien. Klin. Woch., 1913, t. XXVI, p. 874.

FINE DEL VOLUME XL (*Sezione Medica*).

Roma, 1933 - Stab. Tip. M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A POZZI, resp

